

- Fig. 2. Schnitt eines Glioms des Balkens und der Inselwindungen.
 A. Junger Theil des Glioms, welcher an zelligen Elementen reich ist. Diese sind in einer Zwischensubstanz zerstreut, wo die Fäserchen fehlen. b. Alter Gliom-Theil, wo die zelligen Elemente weniger zahlreich sind und die Zwischensubstanz reich an Fäserchen ist.
- Fig. 3. Ausgedehnte Gliose der Vierhügel, der oberen Bindearme und des oberen Theils des Wurmes bei einem 10 jährigen Mädchen. Schnitt durch eine Kleinhirn-Windung beim Lobus paracentralis, wo die gliomatöse Neubildung noch nicht so vorgerückt ist, um die Kleinhirn-Substanz vollständig zu ersetzen. aa. Molecularschicht, in welcher die strahlenförmigen Fasern (Bergmann-Deiters'sche Fasern) sehr zahlreich und deutlich sind. bb. Starke Neuroglia-Bildung zwischen den Kleinhirn-Windungen. cc. Bergmann's strahlenförmige Fasern, welche von der Molecularschicht in die extranervöse Neuroglia-Bildung gehen, wo sie sich zerstreuen, indem sie die Richtung wechseln. dd. Granulirte Schicht der Kleinhirn-Rinde. ee. Purkinje'sche Zellen, die in der Zahl bedeutend vermindert und atrophisch geworden sind. f. Faserreiche Marksubstanz.
- Fig. 4. Anordnung der Fäserchen der neugebildeten Neuroglia um die neuen Blutgefäße herum. aa. Longitudinale Fasern. bb. Quergerichtete und ringförmige Fasern. c. Blutcapillare, deren Wände mit ovalen Kernen versehen sind.

XXVI.

Die Heilung der Epidermis

von

Dr. med. Heinrich von Bardeleben,

d. Z. Volontär-Assistenten am Pathologischen Institut zu Berlin.

(Hierzu 13 Text-Abbildungen.)

I.

Die Thatsache, dass kleinere Lücken, die die Oberhaut durchsetzen, sich von selbst ergänzen, ist allbekannt und gilt jedem Laien als selbstverständlich. Die feineren Vorgänge hierbei sind jedoch nicht so einfach, wie es danach den Anschein haben möchte, sondern so verwickelte, dass sie zu den widersprechend-

sten Deutungen Anlass gegeben haben. Um einen solchen Gewebsverlust, der sämmtliche Schichten der Epidermis betroffen und das daran angrenzende Gewebe des Corium mehr oder weniger in Mitleidenschaft gezogen hat, mit neuen Epithelien zu decken, ist eine Lebenstätigkeit der Gewebszellen aus der Umgebung des Defectes erforderlich. Sie könnte theoretisch bestehen in Umbildung, Neubildung und Ortsveränderung. Die Neubildung könnte bestehen in einem Neu-Entstehen an Ort und Stelle durch Furchung ausgeschiedenen protoplasmatischen Stoffes, oder aber in Vermehrung der vorhandenen Epithelzellen durch Theilung.

Für die Umbildung könnten zwei Zellarten in Betracht kommen: die Bindegewebszellen des Defect-Grundes und die hier nach kurzer Zeit in reichlicher Menge auftretenden Leukocyten. Beides ist beschrieben worden. Buckhardt¹⁾ lässt die neuen Epithelien aus einer Umwandlung der fixen Bindegewebskörperchen, Biesedacki²⁾ und Pagenstecher³⁾ dieselben dagegen aus den Leukocyten hervorgehen. In neuester Zeit ist eine derartige Metaplasie in den Uterushörnern nach der Geburt von Duval⁴⁾ und in der Blase von E. de Rouville⁵⁾ beschrieben worden. Während nach Duval die Epithelien aus dem Bindegewebe entstehen, die Bindegewebszelle also im alten Sinne zu einer Urzelle, einer protée, erhoben wird, vertritt Rouville die Ansicht, dass in der Blase die Epithelien gleich der Wandung mesodermatischen Ursprungs seien.

Das Neu-Entstehen der Epithelien schildert Arnold⁶⁾ ausführlich. Er ist der Erste, der den epithelialen Ueberhäutungs-Vorgang *in vivo* unter dem Mikroskop an der Zunge, der Schwimmhaut und der Cornea des Frosches verfolgt hat. Seine

¹⁾ Citat von Branca, Journ. de l'Anat., 1899, Vol. 35, 3, p. 289.

²⁾ Biesedacki, Ueber die Bildung von Phlyktenen und die epitheliale Regeneration auf der Frosch-Schwimmhaut. Unters. d. Krakauer Path.-anat. Institut, 1872, S. 60—84.

³⁾ Wiener Sitzungsber., 1871.

⁴⁾ Duval, Soc. biologique, 13. Dec. 1890.

⁵⁾ E. de Rouville, Régénération de l'épith. vésical. Comptes rendus de l'Academie des Sciences, 28. Dec. 1898.

⁶⁾ Arnold, Die Vorgänge bei der Regeneration epithelialer Gebilde. Dieses Archiv, 46, 1869.

Schlussfolgerungen sind eigenartig: Das Bindegewebe scheidet körniges Protoplasma aus, das am Epithelsaum, offenbar unter dem Einflusse desselben, in Epithelzellen gefurcht wird. Aber die einzelnen Beobachtungen, die er genau wiedergiebt, und die ihn zu dieser Schlussfolgerung veranlassten, sind werthvoll. Er sieht das „körnige Protoplasma“ vor der angenommenen Furchung am Epithelsaume „hyalin“ werden, ferner ein passives Vorrücken des Epithelsaumes, das er sich nur aus dahinter liegenden Zelltheilungen zu erklären weiss, da er jegliche auf Fortpflanzung oder Vermehrung abzielende Vorgänge am Epithelrande vermisst. Er erwähnt auch bereits, dass dieser Epithelrand mitunter eigenartig eingestülpt erscheint. Zu ähnlichen Endresultaten kommt Morat¹⁾, dessen Auslassungen mehr theoretischer Natur sind. Nach ihm soll das Bindegewebe ein Netz bilden, in dem die Epithelien neu entstehen. Diese Anschauungen sind mit dem Satz: „omnis cellula e cellula“ unverträglich und wohl nur unter dem Eindruck der damals neu entdeckten embryonalen Furchungsvorgänge entstanden. Aber auch das Hervorgehen ectodermaler aus mesodermalen Zellen läuft der feststehenden Wahrung von der Einheit der Keimblätter im ausgebildeten Organismus zuwider²⁾. Diese ist von Virchow in seinem Satz von der legitimen Succession der Zellen längst ausgesprochen. Und die natürlichen Grenzen für die Art der Zell-Entstehung sind in neuester Zeit noch enger gezogen worden durch die Beobachtung, dass nicht nur eine jede neue Zelle ausschliesslich aus einer gleichartigen oder verwandten hervorgeht, sondern dass in der Form, in der dies geschieht, in der Mitosen-Bildung, ein charakteristischer specifischer Typus zum Ausdruck kommt³⁾.

Die Ursprungsstätte der neuen, einen Defect ausfüllenden Epithelzellen wäre somit in der epithelialen Umrandung desselben zu suchen. Die Frage ist nur, ob der Defect von dieser aus

¹⁾ Morat, Régénération des épithèles à la surface des plaies. Lyon médical, 1872.

²⁾ Karg, Studien über transpl. Haut. Archiv für Anat. u. Physiologie, 1888.

³⁾ Gesetz der Specifität von Hansemann, Studien über die Specifität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen, Berlin, 1893.

durch neugebildete Zellen bewachsen oder durch Hineinwandern solcher oder gar vorhandener gleichsam besäet wird. Es erscheint als das Natürlichste, dass Verluste, die ein Körpertheil erlitten hat, wenn überhaupt, durch Wachsthum und Vermehrung der übrig gebliebenen gleichartigen Elemente ergänzt werden. Wadsworth u. Eberth¹⁾ bestätigen dies Verhalten für das Cornea-Epithel. Sie beobachten Vergrösserung und Theilung der Rundzellen und Wucherung des Epithels gegen den Substanzverlust. Ebenso beschreibt von Wyss²⁾ die Epithelzapfen, welche nach weniger als 48 Stunden eine penetrirende Hornhautwunde schliessen, als Producte einer Wucherung des Epithels, ausgehend von den cylindrischen Zellen seiner untersten Schicht, an denen er Kerntheilungs-Figuren zur Genüge beobachtete. Etwas anders äussert sich schon F. A. Hoffmann³⁾. Er beobachtet zwar auch Zellvermehrung am Epithelrande, aber die neu entstandenen „jungen“ Epithelzellen sollen Fortsätze aussenden, welche nicht nur diese selbst fortbewegen, sondern auch die alten Epithelien mit fortreissen, so dass der frühere Substanzverlust durch ein Mosaik von alten und „jungen“ Zellen gedeckt wird, und bei der Lockerung der alten Zellen sollen zahlreiche sich einzwängende Wanderzellen (Leukocyten) behülflich sein. Es macht sich hier zum ersten Male das Bedürfniss geltend, für den epithelialen Ueberhäutungs-Vorgang auf Bewegungs-Erscheinungen anderer Natur zu fahnden, als sie ein Zellencomplex darbietet, der durch Vermehrung seiner Elemente an Umfang zunimmt und sich hierdurch naturgemäss nach dem Orte des geringsten Widerstandes hin ausdehnt. Hofmann findet die bewegende Kraft nicht in einer durch dahinter liegende Theilungen entstandenen vis a tergo, sondern in der selbständigen Beweglichkeit der neu gebildeten „jungen“ Elemente, die er bei den alten vermisst. Bei Klebs⁴⁾ sind es gerade die vorhandenen Rand-

¹⁾ Wadsworth und Eberth, Die Regeneration des Hornhaut-Epithels. Dieses Archiv, Bd. 51, S. 361. 1870.

²⁾ von Wyss, Ueber Wundheilung der Hornhaut. Dieses Archiv, 1877, Bd. 69, S. 24.

³⁾ F. A. Hoffmann, Epithel-Neubildung auf der Cornea. Dieses Archiv, 1870. Bd. 51, S. 373.

⁴⁾ E. Klebs, Die Regeneration des Plattenepithels. Archiv f. exper. Pathol., Bd. 4, H. 2, S. 125.

zellen der untersten Partien, die contractil werden, sich lösen und sich so zu „epithelialen Wanderzellen“ umgestalten. Ganz unabhängig hiervon sollen ebendieselben untersten Schichten auch contractile Protoplasma-Cylinder¹⁾ treiben können, die durch Furchung in polygonale kernhaltige Platten zerfallen, welche, der Contractilität entbehrend, die neuen Epithelien darstellen; Anschauungen, wie sie sich in den Angaben über sich eisenkende oder vordringende Protoplasma-Zapfen bei Schüller²⁾ und besonders bei Billroth³⁾ wiederfinden. Aehnliche Bewegungs-Erscheinungen am epithelialen Wundrande, wie Klebs, der die Schwimmhaut des curarisirten Frosches unter besonderen Vorsichtsmaassregeln zur Verhütung der Austrocknung zu seinen Experimenten benutzte, beschreibt Heiberg⁴⁾, der die ausgeschnittene Froschcornea, im Serum lebend erhalten, betrachtete. Klebs unterscheidet zwei gesonderte Regenerations-Vorgänge. Das Vorwachsen und das Vorwandern freier, beweglich gewordener Zellen.

Die Frage nach der Art der Zellvermehrung beim Vorwachsen ist eng verbunden mit der Frage der Art der Zellvermehrung in der Epidermis überhaupt. Flemming⁵⁾ fand nach zahlreichen vergeblichen Forschungen, überraschende Mengen von Mitosen im Schweinsrüssel. Er ist der Ansicht, dass die Regeneration der Epidermis der Säugetiere auf dem Wege der indirekten Kern- und Zelltheilung stattfinde, die jedoch nicht continuirlich, sondern schubweise in den Zellschichten auftreten, die dem Bindegewebe der Papillen die nächsten sind. Wayzel⁶⁾,

¹⁾ Diese contractilen Protoplasma-Cylinder erinnern unwillkürlich an die Epithelmuskelzellen, die Nussbaum späterhin bei der Hydra beschrieben hat in seinen Beiträgen zur Naturgeschichte des Genus *Hydra*. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 29.

²⁾ Schüller, Beitrag zum Ueberhäutungs-Vorgang granulirender Flächen. Dieses Archiv, Bd. 55.

³⁾ Billroth, Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie, 1893 S. 76.

⁴⁾ Hjalmar Heiberg, Wiener med. Jahrbücher, 1871, S. 7.

⁵⁾ Walther Flemming, Zur Kenntniß der Regeneration der Epidermis bei Säugetieren. Arch. f. mikr. Anat.. Bd. 33, 1884.

⁶⁾ Wayzel, Ueber eigenthümliche Vorgänge bei der Theilung der Kerne in Epithelzellen. Centralblatt für die medicinische Wissenschaft, 1875.

der bei dem Ueberhäutungs-Vorgang die Kerntheilungs-Figuren bereits als Körnchen und Fadenzellen unverkennbar beschreibt, ist stutzig über das Missverhältniss ihrer Zahl zur Ausdehnung und Lebhaftigkeit der Wucherung, ferner über ihr Fehlen am freien Epithelrande zu Beginn der Ueberhäutung. Nussbaum¹⁾ beobachtet am Epithel der Haut der Froschlarven das Auftreten von Mitosen erst, nachdem der Defect einschichtig gedeckt ist, und vermutet daher eine Zellvermehrung, ein Wachsthum durch Amitose. Es gelingt ihm aber nicht, das Vorkommen der erneuten Kerntheilung zu erweisen. Er beobachtet wohl Einschnürungen, sieht diese jedoch niemals bis zur völligen Trennung fortschreiten.

Der scheinbare Widerspruch, dass gerade zu der Zeit, da neue Epithelien den Substanzverlust decken, Kerntheilungs-Figuren vermisst oder in nicht entsprechender Menge angetroffen wurden, der Vorgang der directen Kerntheilung aber unerwiesen blieb, führte Peters zur Annahme der „amöboiden Beweglichkeit“ der Epithelien. Den Ausführungen von Neese²⁾, der eine Art von Wanderung einräumt, die Hauptrolle bei der epithelialen Ueberhäutung aber der Kerntheilung und der durch die Theilung bedingten vis a tergo zuspricht, hält Peters³⁾ entgegen: „Mir scheint die Annahme ungezwungener, dass eine Unterbrechung der Continuität des Epithellagers ausgeglichen wird durch active Wanderung der der Wunde zunächst gelegenen Zellen, besonders, da in den ersten Stunden nach der Verletzung mehr Zellen in die Wunde gelangt sind, als peripherisch von derselben durch indirecte Kerntheilung entstehen.“ Die Epithelien, welche die active Wanderung ausführen sollen, beschreibt Peters⁴⁾ als „amöboide, spindelförmige Zellen“. „Die ganze Gegend um den Defect herum macht den Eindruck, als ob von allen Seiten her die Zellen zusammenflössen, um den Defect zu

¹⁾ Sitzungsberichte der niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde, 1882.

²⁾ Neese, Heilungs-Vorgang der Hornhaut. Gräfe's Archiv f. Ophthalmologie, Bd. 33.

³⁾ Peters, Ueber die Regeneration des Endothels der Cornea. Archiv f. mikr. Anatamie, Bd. 33, S. 154.

⁴⁾ Peters, Regeneration des Epithels der Cornea. Inaug.-Dissertation, Bonn, 1885.

decken. Dementsprechend findet sich in fast allen Präparaten eine deutliche auf das Centrum des Defectes gerichtete, radiäre Richtung der Zellen. Die Zellen können spindelförmig werden, und es wurde öfters beobachtet, dass eine solche Zelle einen längeren Fortsatz in den Defect hineinschickte.“ Kerntheilungs-Figuren, meint Peters, seien ohnehin selten im Cornea-Epithel, beim Ueberhäutungs-Vorgang aber noch spärlicher. Hingegen spielt Peters auf das Vorkommen directer Kerntheilungen an, indem er erwähnt, in der Regenerations-Zone öfters mehrkernige Zellen neben den einkernigen gesehen zu haben. Die Ergebnisse Peters' für das Cornea-Epithel entsprechen den Anschauungen, die Ranzier¹⁾ für den epithelialen Ueberhäutungs-Vorgang im Allgemeinen ausdrückt: „Les cellules épithéliales, qui remplissent la solution de continuité, proviennent du glissement des cellules préexistantes — — la multiplication, quand elle se produit, n'est pas indispensable, ou plutôt n'a qu'une valeur secondaire.“ Hier handelt es sich nur nicht um amöboides Vordringen, sondern um ein „Gleiten“ der Zellen, also eine mehr passive Bewegung. Branca²⁾ giebt von Präparaten, die er von der Oberhaut des Triton und des Axolotl gewonnen hat, Beschreibungen, die in vielen Punkten mit den Schilderungen von Peters übereinstimmen. Auch Branca hält das „Gleiten“ für das wesentliche Moment beim Ueberhäutungs-Vorgang, obschon er den Zelltheilungen, deren mitotische Formen er öfters am Defectrande beobachtete, einen gewissen Anteil an demselben nicht völlig absprechen möchte. Es geht auch aus seinen Schilderungen hervor, dass er das „Gleiten“ für nichts weniger, als für einen passiven Vorgang angesprochen wissen will. Denn er sagt nicht nur: „L'épithélium cutané glisse“, sondern er fährt fort „il en-vahit la solution de continuité, il empiète, il monte sur les saillies, s'enfonce dans les dépressions etc.“ Ein Zellengleiten ist im Leben an kleineren Gruppen sich berührender Furchungszellen des Froscheies von Roux³⁾ beobachtet worden. Roux

¹⁾ Notes à l'acad. d. Sciences réunies du prof. Ranzier, Archiv. d'anat. microsc., 1898.

²⁾ A. Branca, Journal de l'anatomie, 1899, Vol. 35, No. 3.

³⁾ Wilhelm Roux, Ueber die Selbstordnung sich berührender Furchungszellen des Froscheies. Archiv für Entwickelungsmechanik, 1896, H. 3.

warnt selbst vor theoretischer Verallgemeinerung dieser an den Furchungszellen festgestellten Bewegungen, die er mit dem gleitenden Wandern vergleicht, das Seifenblasen bisweilen an einander ausführen, indem er bemerkt: „Das Zellengleiten ist in letzter Zeit auch bereits mehrfach theoretisch verwendet worden, ohne dass es jedoch in den bezüglichen Fällen wirklich geschenen worden wäre.“ Auch Ribbert¹⁾ ist der Ansicht, dass ein Defect im Oberflächen-Epithel in erster Linie durch Wandern, actives Vordringen der an ihn anstossenden Epithelzellen ausgefüllt wird. Doch bringt er das Auftreten der Zellvermehrung, erkenntlich an den Kerntheilungs-Figuren, hiermit in ursächlichen Zusammenhang und macht den Grad und Umfang ihrer Beteiligung von der Ausdehnung des Substanzverlustes abhängig. Je grösser die Lücke ist, um so eher und um so schneller müssen Zellvermehrungen den Ersatz für die vorgewanderten Epithelien liefern.

Weder Ranvier, noch auch Ribbert oder Branca bezeichnen eine bestimmte Schicht in der Oberhaut, von der das regenerative Vordringen durch Wandern oder Gleiten ausgeinge, sondern lassen mehr oder weniger alle Schichten daran beteiligt sein. Nur Ranvier²⁾ giebt eine Erklärung für das plötzliche Vordringen der Randzellen, die bei Ribbert vermisst wird. Ranvier veranschaulicht das Gleiten der Epithelzellen, indem er sie mit eingepferchten Elfenbeinkugeln, „billes comprimées dans un sac“, vergleicht. Sobald diese zusammengepressten Epithelien von ihrer einzwangenden Hülle befreit werden, wie dies bei Durchtrennung durch Substanzverlust geschieht, sollen sie vermöge ihrer Elasticität in die entstandene Lücke hervorquellen. Mehr aus dem inneren eigenartigen Wesen, mehr aus einer physiologischen, als aus einer beiläufigen physikalischen Eigenschaft leitet Kromayer³⁾ das active Vordringen, das Wandern der Epithelien ab, und diese Aufassung führt ihn auch dazu, eine ganz bestimmte Epidermis-Schicht, nehmlich die

¹⁾ Ribbert, Das pathologische Wachsthum der Gewebe u. s. w. Bonn, 1896.

²⁾ a. a. O.

³⁾ Kromayer, Die Parenchymhaut und ihre Erkrankungen. Leipzig, 1899, Archiv für Entwickelungsmechanik, Bd. 8, H. 2.

der Stachelzellen, als diejenige zu bezeichnen, von der die Wund-Ueberhäutung bewirkt wird. Analog wie Roux¹⁾ für kleinere Gruppen der Furchungszellen mehrere Unterarten der Cytotaxis unterscheidet, die er an ihnen beobachtet, bezeichnet Kromayer als „zwei komplexe Wirkungsweisen der Epithelzelle“, als Componenten des epithelialen gestaltenden Geschehens die Epitheliophilie und die Desmophilie. Das eine ist die Fähigkeit der Epithelzellen, sich untereinander anzuziehen und zusammenzufügen, das andere diejenige, vom Bindegewebe angezogen zu werden und sich mit ihm zu verbinden. Bei den Basalzellen der Epidermis ist nun sowohl Epitheliophilie, als auch Desmophilie befriedigt, nicht so bei den in höhere Epidermis-Lagen vom Bindegewebe abgedrängten Epithelien. Die Entstehung eines Epidermis-Defectes giebt auch letzteren Raum, ihre Desmophilie zu bethägigen. Der Anziehung des freiliegenden Bindegewebes folgend, wandern sie auf die Wandfläche. Die Wund-Ueberhäutung wird dementsprechend „wesentlich oder ausschliesslich von den Stachelzellen bewirkt, welche nicht im Zusammenhange mit dem Bindegewebe stehen, nicht aber von den mit dem Bindegewebe zusammenhängenden Cylinderzellen.“ Die Beobachtungen, durch welche die Erkenntniss dieses Verhaltens gewonnen wurde, schildert Kromayer folgendermaassen: „Die epithiale Ueberhäutung geschieht in der Weise, dass vom Rande her die nicht in directer Verbindung mit dem Bindegewebe stehenden Stachelzellen sich auf die Wundfläche schieben, ohne jedoch aus ihrem Zusammenhange mit den übrigen Epithelzellen zu treten. Dabei wird die Stachelzellen-Schicht in toto geradezu nach der Wundfläche hingezogen; ihre einzelnen Zellen werden in der Richtung des Zuges gestreckt und nehmen eine längliche, mit der Längsaxe senkrecht zum Wundrand gerichtete Lage an“. Garten²⁾ beschreibt beim Process der Wund-Ueberhäutung einen Vorgang am epithelialen Wundrande, der gleichfalls auf Activität der Epithelzellen zurückzuführen ist und ein Vorrücken des Epithelrandes bedingt, die Bildung des Contractionsringes. An zwei kreisrunden Oberhaut-Defecten von verschiedenem Durchmesser, die er an

¹⁾ a. a. O.

²⁾ Garten, Die Intercellularbrücken und ihre Function. Archiv für Anatomie und Physiologie, 1895.

seinem eigenen Arm herstellt, und die er in Schnitten betrachtet, die parallel zur Oberfläche angelegt sind, sieht er, das eine Mal direct an den Defect angrenzend, das andere Mal etwas weiter zurück liegend, rings um den Defect herum einen geschlossenen Kranz von länglichen, mit ihrer Längsachse tangential zum Defectkreis eingestellten Epithelien, zwischen denen die Zellbrücken stark verkürzt sind. Die centripetale Wirkung dieses epithelialen Contractionsringes ist der Länge des Radius umgekehrt proportional. Auf ein anderes wesentliches mechanisches Moment bei der Epidermis-Ueberhäutung weist König in seinem Handbuch der allgemeinen Chirurgie hin. Es handelt sich um die Betheiligung des Bindegewebes. König unterscheidet nehmlich zwei Factoren der Epidermis-Ueberhäutung, einen passiven, den Zug, den die schrumpfenden Granulationen auf den Epithelrand nach dem Wundzentrum hin ausüben, und einen activen, das Vorschieben und Vorwachsen der Epithelien. Die Bedeutung des bindegewebigen Zuges für den epithelialen Ueberhäutungs-Process erhellt aus der beträchtlichen Verzögerung desselben auf Granulationsflächen, deren Unterlage nicht verschieblich ist, wie dies für Granulationen zutrifft, die dem Knochen unmittelbar aufsitzen. König schildert dieses mit den Worten: „Dieser Epidermis-Rand schiebt sich nun von allen Seiten allmählich über die Granulation hinaus, und während also einmal die schrumpfende Granulationsfläche die Wunde verkleinert, wird der übrig bleibende Theil durch die sich vorschreibende Epidermis bewachsen.“ Dies „Vorschieben“ und „Bewachsen“ wird näher erläutert: „An der Peripherie der granulirenden Fläche werden von dem frei liegenden Rete malpighii aus neue Zellen gebildet, welche, nach der schrumpfenden Granulation wandernd, sich auf diese legen.“

II.

In allen diesen hier wiedergegebenen Ausführungen sind, abgesehen von Schüller's auf feinere Einzelheiten nicht eingehenden Mittheilung, nur zweimal Präparate näher beschrieben, die von der menschlichen Oberhaut stammen, nehmlich von Branca und von Garten. Branca beschreibt aber nur Epidermis-Formationen nach vollendeter Ueberhäutung von Unterschenkelgeschwürs-Granulationen. Im Uebrigen stützt er sich

auf Präparate, die er der Oberhaut des Triton und des Axolotl entnommen hat. Wadsworth und Eberth, von Wyss, Heiberg, Mayzel, F. A. Hoffmann, Neese und Peters betrachten den Ueberhäutungs-Process des Cornea-Epithels, und Nussbaum sagt ausdrücklich, dass seine Beobachtungen für Froschlarvenschwanz und Froschcornea-Epithel gelten. Für das Verfolgen des Vorganges im Leben, wie dies Arnold, Klebs, Nussbaum gethan, bleiben nur solche Beobachtungs-Objecte geeignet. Doch scheint es nicht müßig, der Reihe fixirter Präparate von der Cornea und der Oberhaut von Kaltblütern solche von der Oberhaut von Warmblütern anzufügen. Bei den begreiflichen Schwierigkeiten, eine genügende Anzahl von Versuchen an der Oberhaut des Menschen selbst anzustellen, sind wir im Wesentlichen zur Erkenntniss des epidermalen Ueberhäutungs-Proesses beim Menschen auf Rückschlüsse aus Ergebnissen angewiesen, die wir an anderen Säugetieren gewonnen haben. Die Entdeckungen, die Flemming betreffs der physiologischen Regeneration der Epidermis im Rüssel des Schweines machte, verallgemeinerte er füglich auf die Epidermis der Säugetiere. Das Gleiche scheint für Untersuchungen an der Oberhaut des Kaninchens betreffs des pathologischen Regenerations-Proesses der Epidermis berechtigt und jedenfalls stichhaltiger, als das Verhalten der Epithelien der Cornea von Fröschen oder der Oberflächen-Bekleidung von Froschlarven und Salamandern mit demjenigen der menschlichen Epidermis zu identificiren. Eine Folge solcher Präparate vom Kaninchen soll hier beschrieben und die sich daraus ergebende Ansicht von dem Ueberhäutungs-Vorgang bei Bedeckung von Defecten im Oberflächen-Epithel der Säugetiere angeschlossen werden. Vorher soll nur zweier Beobachtungs-Versuche gedacht werden, welche im Leben unter dem Mikroskop ausgeführt wurden.

Der eine galt der Wundüberhäutung selbst und wurde am Axolotl vorgenommen. Es sollte eigene Anschauung gewonnen werden von den Vorgängen, die Arnold verfolgte. Arnold betrachtete die ausgeschnittene Froschcornea in der feuchten Kammer, und, ohne die Vorkehrungen gegen den Einfluss der Luft, die Klebs hierfür erdachte, die Zunge und die Schwimmhaut des curarisirten Frosches. Auch dieses wurde, jedoch mit

ungenügendem Erfolge, versucht. Das frisch regenerirte Stück eines Axolotlschwanzes erwies sich als geeigneter. Der fast gänzliche Mangel an Pigment gestattete einen klaren Durchblick und deutliche Abgrenzung der einzelnen Epithelien gegen einander und gegen ihre Unterlage. Der Rumpf und Kopf des Thieres wurde in lockere Gaze, die immer von neuem befeuchtet wurde, eingehüllt, und das Thier, also immobilisirt und lebensfähig erhalten, auf einen Frosch-Objectträger gelegt. Unter der Lupe wurde am besagten Schwanzende durch einen Scheerenschnitt ein Stück Oberhaut von 2 mm Länge und 1 mm Breite entfernt, und nun dieser Defect mit mittlerer Vergrösserung unter dem Mikroskop betrachtet. Die Beobachtung erstreckte sich über 9 Stunden, mit $\frac{1}{4}$ Stunden Unterbrechung. Zuerst war der Defect leer, das zu Grunde liegende Bindegewebe augenscheinlich nicht alterirt, der Blutstrom zweier centrifugaler und unmittelbar unter der zu Tage liegenden Fläche daherziehender Gefässe unbehindert und unverändert, die Epithelränder scharf und senkrecht abgesetzt, die Grenzen ihrer fein gekörnten Leiber als zarte Linien deutlich bezeichnet, ihre rundlichen Kerne von nicht beträchtlicher Grösse wohl zu unterscheiden. Die erste Veränderung machte sich auf dem Defectgrunde bemerkbar. Hier zeigte sich bald, über der ganzen Fläche gleichförmig hervortretend, eine glasige, homogene Masse, die allmählich bis zu den unteren Epithelschichten anwuchs und den Eindruck eines serösen Exsudates machte. Ungefähr zu gleicher Zeit begann der Blutstrom in den beiden Gefässen des Defectgrundes sich auffällig zu verlangsamen. Im selben Maasse wurde die Strömung in den collateralen, am Rande des Substanzverlustes entlang ziehenden Gefässen beschleunigt. Nach etwa 2 Stunden stand der Blutstrom in jenen Gefässen vollkommen still, diese hatten ein beträchtlich stärkeres Volumen angenommen, die Stromgeschwindigkeit des darin cursirenden Blutes blieb aber gleichviel eine deutlich beschleunigte gegen diejenige in anderen gleich starken Arterien. Nach etwa $2\frac{1}{2}$ Stunden war der Substanzverlust deutlich und im Ganzen kleiner geworden, ohne dass an der epithelialen Umrandung eine Veränderung aufgetreten wäre. Hingegen wurde die anfänglich glasige Masse, die den Grund des Defectes überzog, vom Centrum aus undurchsichtiger, körniger.

Nur in den Randzonen, wo sie an das Epithel grenzte, blieb sie klarer, durchscheinender. Die Epithelien dieser Schichten zeigten nun auch, nach etwa 4 Stunden, insofern einen sich allmählich verschärfenden Gegensatz zu den höher gelagerten, als ihre Zellgrenzen weniger deutlich und ihr Zellkörper, gleich der an sie anstossenden glasigen Masse, etwas mehr durchscheinend wurde, während ihr Kern sich um so deutlicher abhob. Dagegen traten in den höheren Epithelzellen-Schichten, die nicht mit jener Masse in Berührung standen, sondern frei am Defectrande lagen, die Zellconturen immer ausgeprägter hervor. Sie wurden jedoch unregelmässiger und erschienen enger gezogen, als die zarteren ebenen und rundlichen Umrisse der Grundzellen. Auch in diesen war der Zellleib weniger gekörnt und heller geworden, als in den weiter zurück liegenden Epitheliien. Doch treten ihre Kerne jetzt deshalb nicht deutlicher hervor, sondern sind in ihren unregelmässigen Umrissen gleichfalls mehr verschwommen, stellenweise kleiner, bisweilen überhaupt nicht mehr zu erkennen. Nach fast 5 Stunden ist der freie Rand der obersten Epithelschichten ausgezackt geworden, es werden Einsenkungen und Hervorragungen von Zellen gebildet, die hier in ihrer eben beschriebenen Beschaffenheit den Eindruck von Zerrbildern machen. Dieser also umgestaltete Rand ragt über die mit der theils gekörnten, theils etwas mehr glasigen Masse in Berührung getretenen unteren Epitheliien hervor, und diese Erscheinung wird im Laufe der 6. und 7. Stunde noch prägnanter. Dann erfolgt ein augenscheinlicher Stillstand. Die Epithelien der untersten Lagen bleiben rundlich mit zarten Umrissen, hellerem Protoplasma und deutlichem, bläschenförmigem Kern, die angrenzende Zone der den Defect im Grunde erfüllenden Masse bleibt etwas mehr durchscheinend, als ihr gekörntes Centrum, die oberen Zellschichten ragen um 3—4 Zelllängen über die untersten, hierdurch wie in einem Recessus gelagert erscheinenden Zellen ringsum am ganzen Defectrande hinaus, ihr freier ausgezackter Saum bleibt unverändert, unbeweglich, ihre Elemente, durch dunkle, breite Conturen gegen einander abgegrenzt, verbleiben nach verschiedenen Richtungen hin zu denselben eckigen Figuren ausgezogen; bald sternförmig, bald mehr lang gestreckt und abgeflacht, erscheinen sie bisweilen mit ihrem hellen, gleichförmigen

und durchsichtigen Zelleib, der dennoch nur selten einen undeutlichen Kern erkennen lässt, wie lichte Plättchen.

Als nach zwei weiteren Stunden eine Änderung nicht eintrat, sondern der Zustand beharrte, wurde die Beobachtung abgebrochen. Die Fortsetzung derselben am nächsten Morgen wurde dadurch vereitelt, dass der Axolotl, der unmittelbar nach beendigtem Experiment nicht die geringsten Störungen erkennen liess, über Nacht starb, offenbar in Folge einer durch die Wunde erfolgten Infection aus dem Bassinwasser, wie sie beim Triton in solchen Fällen die Regel ist.

Der Versuch ist eine Illustration des Einflusses der Luft auf eine Wunde und deren Wundränder. Von Lebensvorgängen, die auf die epitheliale Ueberhäutung selbst abzielten, konnten keinerlei Anzeichen erkannt werden, es sei denn, dass man solche im Verhalten der untersten Randepithelien erblicken wolle, die bei regem Zufluss seröser Flüssigkeiten zur Wunde, von diesen imbibirt, mit hellerem rundlichem Zelleib und bläschenförmigem Kerne erschienen. Branca berichtet an der Hand seiner fixirten Präparate vom gleichem Objecte, dass in der 8. Stunde das Hautepithel gleite und in den Substanzverlust einzufallen beginne. Es konnte dies hier im Leben nicht bestätigt werden. Die verfolgten Erscheinungen erinnerten theilweise an die Beschreibungen Arnold's. Sie dürften als Folgen äusserer Einwirkungen gedeutet werden. Der ungewohnte Reiz, der das seines epithelialen Schutzes beraubte Bindegewebe traf, war nicht nur stark genug, seröse Ausscheidungen zu veranlassen, die späterhin zum Theil gerannen, sondern er war auch so intensiv, dass die zwei im Bindegewebe unter der Wundfläche gelegenen Gefäße bis zur Thrombirung des in ihnen enthaltenen Blutes in Mitteidenschaft gezogen wurden, und eine allgemeine Schrumpfung eintrat, die sich an der Wundfläche durch Verkleinerung der Lücke zu erkennen gab. Dieser Reiz bestand wohl wesentlich in vermehrter Wasser-Entziehung, die Folgezustände beruhten auf Austrocknung. Ausser dem Schrumpfen des bindegewebigen Wundgrundes mag hierher auch der Vorgang am Epithelrande in den höheren Schichten gerechnet werden. Der Schwund des Kernes, das Lichtwerden des Zellkörpers sind sichere Anzeichen des Unterganges der Zellen. Die eckigen, sternförmigen Figuren

derselben lassen auf Schrumpfung durch Austrocknung schliessen, ebenso die verdichteten und näher an einander gerückten Zellmembranen, die als breitere und dunklere Linien im Umriss imponiren. Das Ueberragen der oberen über die unteren Epithelzellen-Schichten kann aus der gleichen Ursache hergeleitet werden. Eine Epithelzellenkette von 6 mm wird, wenn die einzelnen Zellen durch Wasserabgabe auf $\frac{2}{3}$ ihres Volumens zusammenschrumpfen, zumal, wenn dabei zugleich ihre Zwischenzellen-Lücken verstreichen, um mindestens 1 mm verkürzt, und wenn sie nun zur Umrandung eines Defectes geschlossen ist, so wird sich das darin äussern, dass dieser Rand allenthalben um ungefähr $\frac{1}{3}$ mm nach dem Wundzentrum hin vorrückt. Eine solche Erklärung wäre wenigstens für das vorliegende Verhalten hinreichend, und wenn aus dem Geschehenen überhaupt darüber eine Vorstellung gebildet werden soll, zugleich die bestmögliche, da sich andere objective Anhaltspunkte zur Erläuterung durch die Beobachtung nicht gewinnen liessen.

Der zweite Versuch sollte die Eigenbewegung der Epithelien veranschaulichen¹⁾). Von der Unterfläche der Zunge eines Kaninchens wurde mit einer Cooper'schen Scheere ein Stückchen Oberhaut mit daran haftender Unterhaut und Muskel ausgeschnitten, dann von diesem Gewebsstückchen unter der Lupe durch Zupfen die dünne Muskelschicht, das Bindegewebe entfernt, bis Epithelzellen zu Tage lagen, von denen aus den untersten und mittleren Lagen kleinere Gruppen entnommen wurden, durch deren abermaliges vorsichtiges Zerzupfen in Kochsalzlösung kleinere Verbände von 5—8 Zellen und einige einzelne Epithelien isolirt wurden. Die Beobachtung geschah mit Zeiss' homogener Immersion $\frac{1}{12}$ und Compensations-Ocular No. 6 im hängenden Tropfen im Thermostaten bei einer Temperatur von 36,8°—37,8° und einer Concentration der Kochsalzlösung von 6, 6 $\frac{1}{2}$, 7 pCt. und wurde erst 3, dann 4 und dann 5 Stunden

¹⁾ Waldeyer fand in frisch nach der Exstirpation untersuchten Carcinen bewegliche Zellen, die er nicht nur für junge Epithelzellen, sondern auch für Infectionserreger des Krebses hielt (Klebs, Dieses Archiv, Bd. 55 und Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge). Andere Beobachtungen über Eigenbeweglichkeit isolierter Epithelien vermochte ich in der Literatur nicht zu finden.

hinter einander fortgesetzt, das eine Mal nach 4 stündiger Beobachtung und 5 stündiger Zwischenpause von Neuem aufgenommen, ohne dass das Object aus dem gleichwarm erhaltenen Thermostaten entfernt wurde. Es handelte sich hier um eine Gruppe von 8 Zellen, deren Verhalten wiedergegeben werden soll. Die Epithelien waren in zwei Reihen angeordnet. Die eine enthielt 4 in Grösse und Gestalt wenig von einander abweichende, cylindrische Zellen, deren gemeinsam gebildeter freier Rand für 3 derselben annähernd in gerader Linie verlief und nur leichte Einkerbungen an den Zellgrenzen aufwies, während die vierte durch eine schmale Lücke von ihrer Nachbarin abgehoben, nur in einem Winkel mit zwei Zellen der anderen Reihe in Verbindung stand. Diese setzte sich gleichfalls aus 4, in Form und Grösse aber deutlich verschiedenen Epithelien zusammen, deren freier Rand eine unregelmässig gewellte und gezackte Linie bildete, und deren Beteiligung an der Verbindung mit den Zellen der anderen Reihe im Gegensatze zu diesen mit Partien ihrer Oberfläche in sehr ungleicher Ausdehnung erfolgte. Die Zellen der ersten Reihe waren, mit Ausnahme der vierten, eng mit einander verbunden, zwischen denen der zweiten Reihe waren schmale Intercellular-Lücken zu sehen, die von zarten Verbindungsfäden zeitweise überbrückt wurden. Die Umrisse waren scharf ausgeprägt, die Zellleiber deutlich gekörnt, rundliche oder ovale, ziemlich grosse Zellkerne in allen, wenn auch nicht immer in derselben Lage innerhalb derselben, gut erkennbar. Alles spricht dafür, dass es sich um je 4 Zellen der Basalschicht und der daran grenzenden Epithellage handelte. Nach Verlauf von 2 Stunden wurden nun die Umrisse blasser, mehr abgerundet, zugleich wurde der Zell-Inhalt klarer. Dieses Verhalten nahm in weiteren zwei Stunden dahin zu, dass alle Zellen rundlich, glatt und zart contourirt, mit hellem Inhalte erschienen, der einen rundlichen, bläschenförmigen Kern in sich schloss, — ein Bild, das an das „plasmode semé de noyaux“ erinnert, mit dem Ranzier den epithelialen Wundrand zu Beginn des Regenerations-Vorganges bezeichnet. Nirgends war eine Verlagerung der Zellen gegen einander, etwa in der Art des Gleitens der Furchungszellen, erfolgt; selbst die nur an dem einen Pole mit anderen Zellen in Verbindung stehende vierte Zelle der ersten Schicht hatte ihre Lage

in nichts geändert, sondern nur den Vorgang der Abrundung etwas vollständiger vollzogen, als ihre durch allseitiges Aneinanderhaften darin beeinträchtigten Nachbarn. Die Zellen waren alle aufgequollen, und dies ist das Einzige, was bei den zahlreichen Wiederholungen des Experimentes, bei den verschiedenen Kochsalz-Concentrationen von 6, 6,5 und 7 pCt. und constanten Temperaturen von 37,8°, 37,5°, 37,2° und 36,8° Celsius, immer von Neuem beobachtet werden konnte. Der Zustand hatte sich nach ferneren 5 Stunden in nichts geändert.

Um ein Urtheil über die amöboide Beweglichkeit der Epithelien zu gewinnen, die in solchen Verbänden behindert sein konnte, wurden einzelne, isolirte Epithelien der verschiedensten Bildungen in gleicher Weise betrachtet. Sie befanden sich in denselben Lebensbedingungen, unter denen Leukocyten das herrliche Schauspiel ihrer mannigfaltigen Gestalts-Veränderung durch Ausstrecken und Einziehen von Pseudopodien oder von Locomotion durch Nachziehen des Körpers, der den haftenden Fortsatz ausstreckte, darbieten. Dennoch war nichts von alledem wahrzunehmen. Die Zellen rundeten sich nur mehr ab, wurden dabei etwas umfangreicher und ihr Inhalt zugleich durchsichtiger, auch bei der freien, einzelnen Zelle dieselben Quellungs-Erscheinungen als einzige Veränderung, wie sie kleinere Verbände aufgewiesen hatten.

Beweise, Anhaltspunkte für irgend eine Art der Eigenbewegung der Epithelzelle konnten somit nicht erbracht werden. Ein Vorkommen derselben erscheint demnach in hohem Grade unwahrscheinlich, wenn nicht ausgeschlossen, es sei denn, dass die Fähigkeit schlummere und nur auf besondere, andere als thermische und mechanische Einwirkungen hin entfaltet werde. Das Bindegewebe, das, wie Kromayer will, durch seine Anziehungs-kraft erst das Annäherungs-Bestreben in den Epithelzellen wach-rufen soll, fehlte bei den Versuchen.

Auch hier muss weitere Aufklärung durch die fixirten Präparate angestrebt werden, denen allein die Haupt-Aufgabe zukommt, die einzelnen Phasen der epithelialen Ueberhäutung festzulegen. Die ihrer Beschreibung folgenden Erörterungen werden die Erscheinungen dieser beiden Hülfs-Experimente mit in Betracht zu ziehen haben.

III a.

Die Präparate wurden nur in einigen besonderen Fällen der Epidermis des Kaninchens entnommen. Das Epithel der Innenseite der beiden unteren Lippenwülste und die Unterfläche der Zunge erschien mehr geeignet. Es hat im Allgemeinen dieselbe Structur, nur den für die vorliegenden Untersuchungen wesentlichen Vorzug, dass seine Zellen meist bis in die höchsten Lagen noch mässig saftreich und mit einem deutlichen Kern versehen sind. Hier gelang es nach einiger Uebung mit einer geraden Scheere durch kurzen scharfen Schnitt glattrandige Substanzverluste von beliebiger Grösse und Tiefe derart herzustellen, dass sie das Epithel durchsetzten, das Bindegewebe aber entweder so gut wie garnicht, oder aber nur in seinen oberflächlichsten Schichten mit betrafen. Es wurden hierbei ein jedes Mal besondere Ziele verfolgt. Es galt lediglich, die Vorgänge der Regeneration zu ermitteln, wie sie sich thatsächlich unter gewöhnlichen Umständen abspielen. Denn wie Ribbert zutreffend sagt: „Die Regeneration für sich allein könnte nur studirt werden, wenn es möglich wäre, völlig leere Defecte zu schaffen.“ Durch die Wahl des Ortes für die Defecte — hinterer unterer Zungenrand und Innenseite der Lippe — wurden intercurrente Beeinträchtigungen im Heilungs-Process mit gleichem Erfolge hintenan gehalten, wie von Wyss es für die Kaninchen-Cornea durch Verähnung der Augenlider erzielte. Die künstlichen Defecte wurden nun in bestimmten Intervallen angelegt, nach Ablauf eines gewissen Zeitraumes das Thier getötet, und die Defecte mit schmalem, aber ausreichendem umgebendem Gewebssaume herausgeschnitten.

Diese Stückchen wurden sofort in eine Mischung von $\frac{3}{4}$ kalt gesättigter Sublimatlösung und $\frac{1}{4}$ concentrirtem Alkohol auf etwa 6 Stunden gebracht, alsdann direct in concentrirten, mit Lugol'scher Lösung bis zur dunklen Weinfarbe versetzten Alkohol auf 24 Stunden, und aus diesem auf weitere 24 Stunden in reinen concentrirten Alkohol gelegt. Dieser wurde mit der gleichen Menge Chloroform unterschichtet, so dass das Gewebsstück erst auf der Grenze suspendirt blieb und, allmälich sich mit Chloroform imbibirend, bis auf den Boden des Fläschenhersabsank. Nunmehr in frisches Chloroform gebracht, das zur Hälfte mit geschabtem Paraffin versehen wurde, verblieb es in dieser Mischung bei Zimmertemperatur 4 Stunden, dann im Thermostaten 1 Stunde und in bereits ebendort verflüssigtem Paraffin 4

Stunden, um endlich ausgegossen und in Eiswasser zum fertigen Block erhärtet zu werden. Von solchen Präparaten konnten Serienschnitte von 3—5 μ ohne Schwierigkeit hergestellt werden. Sie waren durchweg gut fixirt und frei von störenden Quecksilber-Niederschlägen. Wesentlich zur Fixation der Zell- und Kern-Structuren wurde Sublimat angewandt, und wenn auch Wolff¹⁾ gezeigt hat, dass dies zur Festhaltung der Kernheilungs-Figuren überflüssig sei, da diese nach der Exstirpation ohnehin nicht weiter ablaufen, so bestätigte sich doch die Ansicht O. Israel's²⁾, dem die Beobachtung Wolff's gleichfalls nicht entging, dass zur klareren Darstellung und zum deutlicheren Kenntlichmachen derselben ein gutes Fixationsmittel von Bedeutung sei. Hierauf kam es aber in den vorliegenden Untersuchungen recht sehr an. Zur Färbung erwies sich Hämatoxylin-Eosin im Allgemeinen als durchaus geeignet und ausreichend. Bisweilen wurde van Gieson's Hämatoxylin-Säurefuchsin-Pikrinsäure-Färbemethode und für einzelne besondere Zwecke die Elastica-Färbung nach Weigert angewandt.

Es ist begreiflich, dass meine Aufmerksamkeit sich zunächst den verschiedenen Formationen zuwandte, die sich zu verschiedenen Zeiten am freien epithelialen Wundrande darboten. Es waren zunächst wesentliche Unterschiede durch die jedesmalige Wirkung der Scheere bedingt. Häufig erschienen die epithelialen Wundränder, die 2—3 Stunden nach Anlegung des Defectes fixirt wurden, fast senkrecht nach der Unterlage hin abgesetzt. Ofters waren die einzelnen Epithelschichten jedoch nicht in senkrechter, sondern in schräger Richtung getroffen worden, so dass die oberen zurückstanden und die unteren zu Tage lagen. Nur 1 oder 2 mal sah ich das umgekehrte Verhältniss. Ein zweiter wesentlicher Unterschied ergiebt sich daraus, ob das Bindegewebe mit durchtrennt ist oder nicht. Schneidet man, nach Enthaarung durch Rasiren oder Auflösen der Haare mit Calciumsulfit, ein Stück von der Oberhaut des Rückenfelles eines Kaninchens aus, ohne die Cutis mit zu verletzen, so entspricht die entstandene Lücke in Form und Grösse annähernd dem herausgeschnittenen Stückchen. Schneidet man, jedoch durch Ober- und Unterhaut, so klapft die Wunde alsbald und erscheint ein gutes Theil grösser als das herausgenommene Gewebsstück. Das Kaninchenfell ist in hohem Grade elastisch. Die durch-

¹⁾ Ueber die Erhaltung der Kernheilungsfiguren nach dem Tode u. s. w.
Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 59, Heft 2.

²⁾ O. Israel, Ueber die ersten Anfänge des Magenkrebses. Berlin. klin. Wochenschrift 1890.

trennten elastischen Fasern ziehen sich zusammen und von dem Orte der Durchtrennung zurück. So kommt es, dass sie bei der Wunde in centrifugaler Richtung, vom Mittelpunkt derselben ausgerechnet, beim ausgelösten Gewebsstück aber in centripetaler Richtung, gleichfalls von seiner Mitte aus gerechnet, wirken, d. h., das eine Mal ein Klaffen, das andere ein Schrumpfen bedingen. Das ausgeschnittene Stück ist bisweilen nach seiner bindegewebigen Fläche hin leicht gewölbt. Auffälliger aber ist eine in solchen Fällen häufig vorhandene Einstülpung des Wundrandes nach der Wundfläche hin. Die starre Epidermis hält nicht Schritt mit der lebhaften Retraction des Bindegewebes, die das Zusammenschnellen der elastischen Fasern bedingt. Wartet man auch hier ab, bis dies Verhalten durch Gerinnen ausgeschiedener seröser Wundsecrete festgelegt ist und fixirt so das Ganze, so sieht man in zur Wundfläche senkrechten Schnitten den Epidermis-Rand den Bindegewebs-Rand überragend, mit diesem zugleich krallenförmig nach der Wundfläche hin eingezogen, wobei die Art und Weise, wie die Epidermis durchtrennt ist, ob gerade oder schräg, neue Modificationen bringt. Genau dasselbe wurde nun an der Schleimhaut der Zunge und der Lippen beobachtet. Färbungen mit Weigert's Elastica-Färbung zeigten, dass die elastischen Fasern hier zwar bedeutend zarter sind, dafür aber ein um so engmaschigeres, in der Fläche verlaufendes Netz oder Flechtwerk bilden, das nach der epithelialen Bedeckung hin, besonders in die Papillen, mehr oder weniger senkrecht aufsteigende Fortsätze aussendet, die, zahlreich verästelt, in Arkadenform, etwa in der Art der Verästelung der Mesenterial-Arterien, zur Basalmembran jeder zweiten oder dritten Epithelzelle verlaufen. Diese Fasern sind reichlicher an der Lippe und am Zungengrunde nach den Rändern hin, spärlicher nach der Raphe hin entwickelt. Damit mag es im Zusammenhange stehen, dass die Einstülpung hier öfter, als dort ausbleibt, wo sie vorherrschend, wenn auch nicht stets bei Verletzung des Schleimhaut-Bindegewebes zur Beobachtung kommt. Sie kann sich verschieden stark ausbilden, je nachdem sich die bindegewebigen Randpartien daran in grösserer oder geringerer Ausdehnung beteiligen. Bisweilen erscheinen die benachbarten Papillen von der Wunde hinweg abgezogen, sodass sie in dieser Richtung einen spitzen

Winkel mit der Oberfläche bilden (Fig. 1, 3). War das Epithel senkrecht durchschnitten, so können die oberen Schichten dem Wundgrunde nahe gebracht werden. Alsdann sind die basalen Epithelien dem allmählich und leicht eingebogenen Bindegewebs-Saume fächerförmig aufgereiht, die der höheren Schichten dementsprechend mehr oder weniger nach dem Defect hin länglich ausgezogen. In späteren Stadien wird dies Verhalten noch schärfer ausgeprägt. Es tritt hier ein zweiter Factor hinzu, der geeignet ist, in gleichem Sinne zu wirken, dessen Wirkung jedoch noch in anderer Form der makroskopischen Beobachtung zugänglich ist. Verfolgt man einen Defect, an dem sich die Einstülpung alsbald deutlich erkennen lässt, makroskopisch, so ist nach etwa 20 Stunden Folgendes zu beobachten: Der ganze Defect ist kleiner geworden, kleiner als das ausgeschnittene Gewebsstückchen, er ist zugleich dellenförmig eingesunken, die Ränder sind eingezogen, geschwollen und bilden rundliche Wülste,

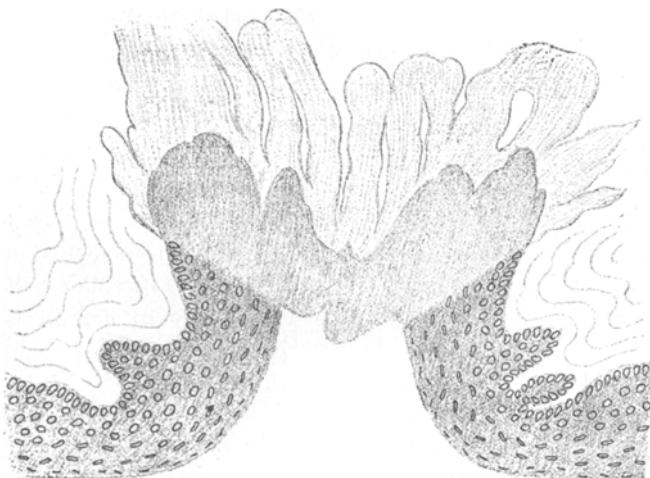


Fig. 1.

Oberhaut-Defect von der Unterlippe des Kaninchens nach 20 Stunden. Starke Einstülpung beider Wundränder. Das Bindegewebe des Wundgrundes ist geschrumpft und eingezogen. Die freien Epithelränder sind durch Exsudatmassen davon getrennt. Die Grundzellen sehen nach der Oberfläche hin. Die höheren Epithelzellen-Schichten sind in die Länge gezogen. Halbschematisch.

so dass die Oberfläche des umgebenden Epithels in die den Wundgrund bedeckende, aus geronnenen Wundsecreten gebildete Kruste fortgesetzt erscheint und wallförmig dahin abfällt. Präparate hiervon (Fig. 1) zeigen in senkrecht zur Oberfläche geführten Schnitten, die zur Prüfung des Verhaltens des Bindegewebes geeigneter Weise nach van Gieson gefärbt werden, dass dieses, soweit es in seinen tieferen Schichten unter dem Defect und am Defectrande erhalten ist, eigenartig gestaltet ist, während die Erscheinungen am Rande dieselben, nur viel stärker ausgesprochen sind, als in Anfangsstadien. Die Abknickung ist eine plötzlichere und umfangreichere. Der Bindegewebs-Saum, dem sein noch mehr abgeflachtes und langgestrecktes Epithel unverändert aufsitzt, reicht tiefer und senkrechter in die Wunde hinein, sein freies Ende ist bisweilen sogar ein wenig rückwärtig zu einem Hakenansatz gekrümmmt. Es macht fast den Eindruck, als seien die Wundränder in den Wundspalt hineingesunken. Das Bindegewebe des tiefliegenden Grundes ist zu breiten, eng aneinander gereihten Falten zusammengelegt und bildet so ein stark gewelltes und in der Mitte im Ganzen noch nach der Musculatur hin eingezogenes Verbindungsband zwischen den einander gegenüberliegenden eingestülpten Säumen. Das Bindegewebe unterhalb der Rundung der Einstülpungen ist meist weitmaschig, im Gegensatz zu den eng aneinander gelegten Fasern des Wundgrundes. Diese Bindegewebs-Schrumpfung bedingt einerseits eine Gesammt-Verkleinerung und Einziehung des Defectes, andererseits lässt sie, im Verein mit der contrastirenden Quellung durch Imbibition der Wundränder, den Vorgang der Rand-Einstülpung prägnanter in Erscheinung treten. Mag die Schrumpfung nun durch vermehrten Saftverlust aus den eröffneten Saftlücken oder auf andere, auf das entblösste Gewebe direct einwirkende und daher schädigende äussere Einflüsse zurückgeführt werden, sie erinnert, gerade in Verbindung mit der Rand-Einstülpung, an das Verhalten Thiersch'scher Transplantations-Läppchen, wenn sie trocken aufbewahrt werden, wie dies Wentscher¹⁾ zwecks bestimmter biologischer Untersuchungen that. Die Epidermis ist

¹⁾ Wentscher, Exp. Studien über d. Eigenleben menschl. Epidermiszellen ausserh. d. Organismus, Ziegler's Beiträge zur pathol. Anatomie u. s. w. Bd. 24.

hier nur mit einer dünnen Schicht Bindegewebe überzogen. Beginnt diese einzutrocknen, so krempft sich die Epidermis nach der Bindegewebs-Fläche hin um, und dies bildet sich mit zunehmender Feuchtigkeits-Entziehung allmählich mehr aus, bis das ganze Stückchen völlig aufgerollt ist. Es ist ein rein mechanischer, physikalischer Vorgang, welcher einem jeden geläufig ist, der beobachtete, wie sich trocknende Apfel- oder Kartoffelschalen nach der ursprünglich feuchteren Fläche hin aufrollen. Die Wirkung und die Ursache sind hier augenfällig: Schrumpfung durch Austrocknung.

Eine active Beteiligung des Epithels an der Bildung der erwähnten Wundrand-Einstülpung ist unschwer mit Bestimmtheit auszuschliessen (vgl. Fig. 1, 3, 4). Das Epithel hört da auf, wo die Bindegewebs-Schicht, der es bis dahin mit seinen Basalzellen aufsitzt, abgesetzt ist. Nirgends reicht das Epithel über diesen freien Saum des eingestülpten Bindegewebs-Randes hinaus. Vielmehr folgen bei starken, tiefen Einziehungen desselben nur die ihm zunächst befindlichen Epithelschichten vollständig, auf welche sich der Zug des schrumpfenden Bindegewebes unmittelbar fortsetzt. Je weiter von der Bindegewebs-Grundlage entfernt, um so indirekter werden die Epithelschichten davon erfasst und um so weiter bleiben sie zurück, so dass ihr Umriss im Durchschnitt eine gebogene, unregelmässige Linie bildet, die schräg nach der Wundmitte hin aufsteigt. Bisweilen nähert sich ihre Richtung der Senkrechten, oder weicht sogar darüber hinaus nach der entgegengesetzten Seite hin davon ab. Sie ist alsdann sehr lang und ausgedehnt. In solchen Fällen scheint hinzuzukommen, dass von vornherein das Epithel vom Schnitt schräg durchtrennt war. Die einzige Veränderung, die an den einzelnen Epithelien der eingestülpten Partie wahrzunehmen ist, besteht in starker Abflachung und länglicher Ausziehung nach dem Defecte hin, und zwar ist dies um so ausgeprägter, je höheren Zelllagen sie angehören, während die mehr cylindrischen Grundzellen derart gegen ihre Unterlage verschoben sind, dass ihre Längsachse mit derselben nicht mehr einen annähernd rechten, sondern vielmehr einen nach der Oberfläche hin offenen spitzen Winkel bildet.

Je nachdem diese Besonderheiten durch die Schnittrichtung, den elastischen Zug oder die Folgen der Schrumpfung ausge-

bildet sind, gestaltet sich der epitheliale Ueberhäutungsvorgang verschieden. Abgesehen von den eben beschriebenen mechanischen Veränderungen ist vor Ablauf von etwa 30 Stunden am Rande nichts darauf Abzielendes zu erkennen. Am einfachsten sind die Vorgänge, wenn der Epithelrand senkrecht durchschnitten und die Einstülpung garnicht oder doch nur in geringem Grade eingetreten ist, wozu es, wie bereits erwähnt, keine nothwendige Vorbedingung ist, dass das Bindegewebe, das dem entfernten Epithel als Grundlage diente, vollständig erhalten blieb. Es gehen nehmlich bei dem Ueberhäutungs-Process am Epithelrande zweierlei Vorgänge neben einander her, von denen der eine die Grundsichten, der andere die höheren Zelllagen betrifft. Letzterer tritt nun um so mehr in der Erscheinung zurück, je weniger die betreffenden Schichten durch die Einstülpung gezerrt und hierdurch beeinträchtigt wurden. Es sind dreierlei fremdartige Einwirkungen, welche die höheren Epithellagen in grösserem oder geringerem Maasse zu bestehen haben: der abnorme, mehr oder weniger unvermittelte Contact mit den äusseren mechanischen, thermischen, chemischen Reizen, welche sonst nur auf die natürliche Oberfläche wirken, und die Umgestaltung, wie Kromayer es für die Epidermis nennt, die Nekrobiose der Epithelien, in stetiger Folge von der Keimschicht bis zur abgeflachten Oberflächen-Schicht, der sogenannten Hornschicht der Epidermis, bedingen; die Durchtränkung mit Exsudat-Flüssigkeiten und die Ueberschwemmung mit Leukocyten. Nicht alle drei Vorkommnisse sind stets zugleich neben einander zu beobachten, bald macht sich die eine, bald die andere Art der Einwirkung mehr geltend. Die äusseren Einflüsse wirken nun in ähnlicher Weise auf den freien epithelialen Wundrand ein, wie normaler Weise auf die Oberfläche des erhaltenen Epithels, und zwar um so schwächer je näher, um so intensiver je weiter ab vom Bindegewebe gelegen. Dies veranschaulichen einige Abbildungen. In Fig. 2 ist am Boden des Defectes die Bindegewebsslage erhalten, die sich in gleicher Stärke und in gerader Richtung beiderseits in die bindegewebige Grundlage des erhaltenen Epithels fortsetzt. Der epitheliale Wundrand ist in a ziemlich senkrecht, in b schräg von oben nach unten und von der Epithel-Oberfläche nach dem Defecte hin abgesetzt. Da, wo die untersten Epithelzellen-Lagen

vom Wundrande b aufhören, ist das Bindegewebe eingerissen und ein wenig nach der Unterlage hin eingezogen. Zwischen die Grundzellen beider epithelialer Wundränder haben sich einige Leukocyten eingewängt. Sie sind gut erhalten und in ihrer Lage und Verbindung zu ihrer Bindegewebs-Grundlage von ihren seitlichen, weiter vom Wundrande abgelegenen Nachbarn nicht verschieden, nur theilweise von rundlicherer Form, besonders dicht am freien Rande, wo die Umspülung mit Exsudat-Flüssigkeit reichlicher und der Ausdehnungs-Widerstand nach der Wunde hin aufgehoben ist. Abweichungen von ihresgleichen aus weiter zurück befindlichen Epithel-Stellen weisen die Epithelien innerhalb des Winkels auf, in welchem Epithel-Oberfläche mit dem Wundabhang zusammentreffen. Das veränderte Zellengebiet wird in a durch eine kürzere Linie zu einem flacheren, in b durch eine



Fig. 2.

Oberhaut-Defect vom Zungen-Grunde des Kaninchens nach 28 Stunden.

Epithelrand a gerade, b schräg abgesetzt. In a sind die Epithelien am Rande bis in tiefere Lagen hinab abgeplattet, in b außerdem zum Theil durch Leukocyten aufgefaserst. Bindegewebe des Wund-Grundes fast intact, darüber Exsudat mit Leukocyten durchsetzt. Keine Einstülpung.

längere zu einem etwas höheren Dreieck abgegrenzt, wobei in beiden Fällen die kürzeste Seite nach dem Wundabhang hin liegt. Im Dreieck a sind die Zellen zu Schollen abgeplattet, ihr Körper ist lang und flach, ihr Kern durch einen dunklen Strich gekennzeichnet. Es ist der erste Ausdruck einer in weiterer Ausdehnung und intensiver erfolgenden Abflachung der am Wundrande freigelegten Epithelien. Ähnliches ist auch im Dreieck b zu finden, aber daneben und auch nach dem Wundabhang

hin vorherrschend, sehen wir einige eckige, von einem lichten Hofe umgebene geschrumpfte Kerne, fest aneinander gelagerte, fast homogen erscheinende, kernlose Plättchen, und endlich am freien Rande dieselben Gebilde mit zahlreichen Leukocyten durchsetzt. Es handelt sich hier augenscheinlich um die beginnende Auffaserung des geschädigten Gewebes. Ein kleines Stückchen an der freien Ecke ist, offenbar durch einen Unfall der Präparation, abgehoben und zurückgeschlagen. Man könnte, wenn man hieraus überhaupt schlussfolgern wollte, darin ein Anzeichen für die gelockerte Zusammengehörigkeit mit den anderen Zellschichten erblicken. Der Raum zwischen beiden Wundrändern ist hier mit geronnenem Exsudat, in das reichlich Leukocyten eingeschlossen sind, erfüllt. Makroskopisch machte es den Eindruck einer gelbbräunlichen Kruste. Eine starke Anhäufung von Rundzellen ist im Bindegewebe des Wundrandes vorhanden. Kerntheilungs-Figuren im Epithel wurden bei diesem, 28 Stunden nach der Verletzung fixirten Präparate vom Zungengrunde aus der Nachbarschaft des Frenulum nur ganz vereinzelt in der untersten Schicht und ohne irgendwelche Regelmässigkeit im Abstande vom Wundrande gefunden. Es waren in der ganzen Serie von 70 Schnitten nur etwa 160 Mitosen vorhanden.

Die Abflachung der den Defectrand bildenden Epithelien, die hier nur in ihren ersten Anfängen an den Ecken angedeutet ist, zeigt sich viel auffälliger, mehr ausgebreitet und tiefer greifend an eingestülpten Wundrändern. Fig. 3 giebt einen Schnitt durch einen 32 Stunden alten Defect vom unteren Lippenwulste eines Kaninchens wieder. Derselbe war ursprünglich 2 mm breit. Im gegenwärtigen Zustande ist er, nach der angegebenen Zeit, bis auf knapp $\frac{3}{4}$ mm zusammen geschrumpft. Beide Epithelränder sind beiderseits fast im rechten Winkel hakenförmig, tief nach dem Wundgrunde hin eingezogen. Die benachbarten Epithelzapfen bilden, von der Wunde abgewendet, mit der Oberfläche einen spitzen Winkel. Die epitheliale Auskleidung der Wundränder hört mit dem Bindegewebe zugleich auf, mit dem es in regelrechter Verbindung steht, und ragt nicht darüber hinaus. Der freie, nach dem Wundgrunde hin blickende Epithelrand weist in den zwei bis drei untersten Lagen wohlerhaltene Zellen mit rundlichem Kern auf. Die darüber befindlichen Schichten sind

fast ohne Uebergang stark abgeplattet. Ihre länglichen, flachen Elemente bilden nach dem Abknickungswinkel hin allmählich breiter werdende Lagen, die hier, ununterbrochen fortlaufend, in die höheren Zellschichten des Randepithels übergehen.

Diese Anordnung macht in der That den Eindruck, als ob die Zellen der höheren Schichten vom Rande her nach der Wunde hin sich streckten (Kromayer) und als „spindelförmige amöboide Zellen“ (Peters) nach dem Defect von allen Seiten gleichsam zusammenflössen. Dazu kommt, dass, wie oben erwähnt, eine bedeutende Annäherung beider Wundränder, eine Verkleinerung des Defectes stattgefunden hat. Prüfen wir nun aber den freien



Fig. 3.

Oberhaut-Defect von der Unterlippe des Kaninchens nach 32 Stunden.
Beiderseits schräg abgesetzte Wundränder, etwas eingestülpt. Tiefgehende Abplattung der Epithelien an den Wundrand-Ecken. Die Epithelien der mittleren und höheren Schichten sind nach der Wunde hin in die Länge gezogen.

Rand des die eingezogenen Wundränder bedeckenden Epithels, so sehen wir, dass er genau da abschneidet, wo das Bindegewebe, dass ihm nach wie vor als regelrechte Unterlage dient, abgesetzt ist, dass von einem Vorgleiten oder Vorwandern zur Zeit also nicht die Rede sein kann; prüfen wir ferner die einzelnen Elemente, welche die fraglichen Schichten zusammensetzen, so gewahren wir an ihnen ausnahmslos sichere Anzeichen des Unterganges: zum

Theil ist ihr Kernduch einen dunklen Strich repräsentirt, der bisweilen leicht eingebogen oder aber etwas eckig und zackig ist, zum Theil aber befindet sich an der Stelle des Kernes eine Vacuole, oder aber es ist jede Spur desselben in einem bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung bläulichrothen, homogenen, unregelmässig conturirten Plättchen geschwunden.

Diese Erscheinungen sind nun stets in den Fällen so deutlich und so ausgedehnt, in denen, wie hier, eine lebhafte Schrumpfung und Einziehung des Bindegewebes stattgehabt hat. Die Zerrung, die dadurch anhaltend auf die Rand-Epithelien, besonders in ihren höheren Schichten ausgeübt wird, muss dieselben ohnehin benachtheiligen und hierdurch zum Mindesten ihre Widerstandskraft gegen die von aussen auf sie einwirkenden Schädlichkeiten herabsetzen. Diese Schädigungen, welche wohl wesentlich in mechanischen Insulten bestehen, haben nun hier in gleicher Weise dem Bindegewebe mehr benachbarte, ursprünglich tieferen Schichten angehörige und nunmehr durch den Schnitt freigelegte Epithelien getroffen, wie es sonst nur in den oberflächlichsten Lagen geschieht, und ihnen, wie im Präparat ersichtlich, ein ähnliches Aussehen verliehen.

Es mögen im Anschluss hieran einige Bildungen besprochen werden, denen man in den Präparaten öfters begegnet, und deren Deutung zweifelhaft sein könnte, wenn das betreffende Präparat für sich allein beurtheilt und nicht das Hülfsmittel hinzugezogen würde, unmittelbar vorangegangene oder folgende Schnitte aus der Serie damit zu vergleichen. In Fig. 4 hat es den Anschein, als wenn der ursprüngliche epitheliale Wundrand nur bis a gereicht und die höheren Epithelschichten darüber hinaus lange, verzweigte Fortsätze nach dem Bindegewebe des Wundgrundes hin ausgestreckt hätten. Gehen wir zwei Schnitte weiter zurück, so erhellt die Bedeutung dieser Gebilde. Hier sind die untersten Zellschichten des stark eingezogenen, schräg abgeschnittenen Wundrandes wohl erhalten. Die Intercellular-Lücken sind hier auffallend erweitert. Bei stärkerer Vergrösserung lässt sich erkennen, dass die Zellbrücken diese als lange, dünne Fäden durchziehen. An einigen Stellen sind aber vollkommene Spalträume entstanden, in denen von Zellbrücken nichts mehr zu erkennen ist. Diese sowohl, wie die erweiterten Zell-Zwischenräume, sind

offenbar mit seröser Exsudations-Flüssigkeit erfüllt, da sie bei Färbung mit van Gieson gelb werden. Die oberen Zelllagen sind in der Weise verändert, wie eben beschrieben wurde, die Basalzellen sind gleichmässig neben einander aufgereiht und bilden mit ihrer Unterlage nach der Oberfläche hin offene spitze Winkel. Ueberträgt man den Epithel-Umriss aus diesem Schnitte auf Fig. 4, so kommen die freien Enden der scheinbaren Epithelausläufer auf die punktierte Linie zu liegen, welche dort die Grundlage der Basalzellen beschreibt. Der Schnitt hat eben dort den vollen Epithelzapfen getroffen, in Fig. 4 nur noch bis

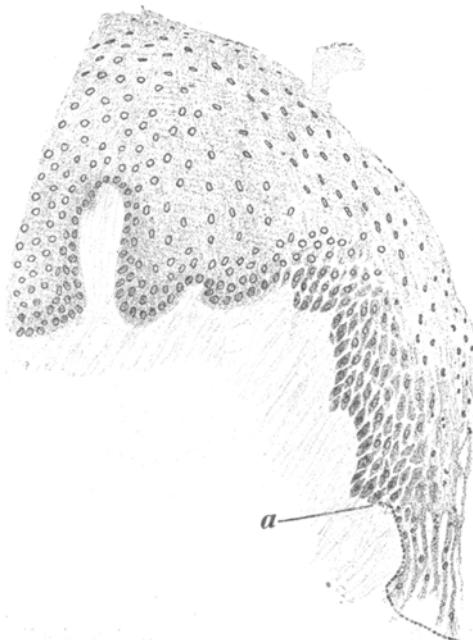


Fig. 4.

Epithelialer Wundrand eines Oberhaut-Defectes vom Zungen-Rande des Kaninchens nach 34 Stunden.

Scheinbar ist der Wundrand in *a* abgesetzt und das Epithel sendet Fortsätze darüber hinaus, deren freie Enden aber auf den punktiert eingezeichneten Epithel-Umriss des übernächsten Schnittes aus der Serie zu liegen kommen. Starke Intercellularraum-Erweiterung in den untersten, Abflachung und Längsstreckung der höheren Epithelschichten des stark eingestülpten Epithelrandes.

a; von da ab ist er an seiner Oberfläche entlang gegangen und hat lediglich einige vorspringende Epithelleisten abgetrennt, deren einzelne Zellen im Uebrigen mit ihrem auf das Äusserste ausgezogenen Körper und strichförmigen Kern wenig lebensfähig erscheinen.

In Fig. 5 sind gleichfalls eigenartige epitheliale Gestaltungen wiedergegeben. Zwischen beiden Wundrändern a und b ist das Bindegewebe im Grunde erhalten und leicht in Falten gelegt. Der Wundrand a steht bis c, der Wundrand b bis d mit dem Bindegewebe in Verbindung. Zwischen beiden Punkten erstreckt sich, vom Bindegewebe durch eine breite, mit Leukocyten reichlich durchsetzte Schicht Gewebsflüssigkeit getrennt, eine öfters durchbrochene Reihe verschiedenster Zellformen. Dies Ganze ist mit einer Kruste aus Ausscheidungs-Flüssigkeiten und Rundzellen bedeckt, die in e durch die Präparation abgehoben ist.

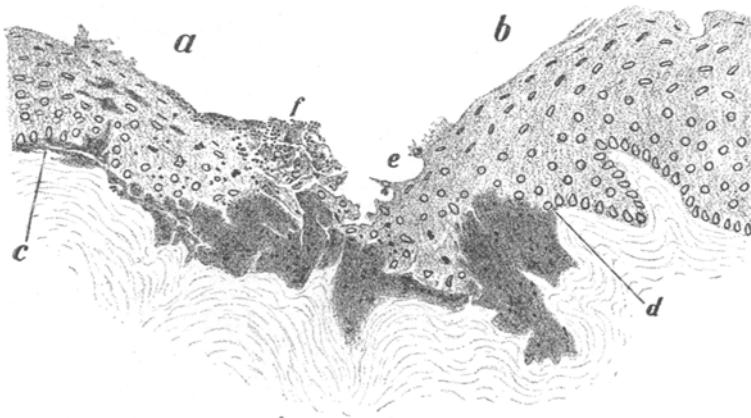


Fig. 5.

Unvollständiger Oberhaut-Defect von der Unterlippe des Kaninchens nach
36 Stunden.

Die regelrechte Verbindung des Epithels mit dem Bindegewebe reicht auf Seite a bis e, auf Seite b bis d. Das Epithel zwischen c und d ist, besonders in der Mitte, bis auf seine Grundlagen durch den Schnitt frei gelegt und äusseren Einflüssen preisgegeben worden. Es ist durch Exsudatmassen abgehoben und zum Theil zu Grunde gegangen, besonders bei f. In e ist die Deckkruste abgehoben; scheinbares Ausstrecken epithelialer Fortsätze nach der Wunde hin. Das Bindegewebe ist, besonders bei d, stark gewellt.

Den Bildungen in f liegt ein Maschenwerk zu Grunde, das aus verschmolzenen Epithel-Zellleibern gebildet zu sein scheint. Hin und wieder ist hieran ein deutlicher Epithelzell-Kern wahrzunehmen. Meist sind diese Kerne aber normalen Epithelzellen-Kernen nur noch entfernt ähnlich, sie sind entweder sehr blass gefärbt, oder ihr Chromatin erscheint in einen hellen, weiten Raum zusammengeballt, bald sind sie wieder sehr klein, und öfters lassen sie auf grösseren Strecken den Kern oder ein Kern-ähnliches Gebilde in diesen scheinbaren Zellkörper-Aestelungen gänzlich vermissen. Die Lücken in diesem Maschenwerk sind nun zum Theil mit Ausscheidungs-Flüssigkeiten, die sich hier mit van Gieson gelblich färben, zum Theil mit Leukocyten in den verschiedensten Formen, zum Theil aber mit dunklen, bröckeligen Massen angefüllt, die vielleicht als Reste zu Grunde gegangener Zellkerne angesehen werden dürften. In der Gegend von d sind einige spindelförmige, flache Elemente isolirt, welche quer durchschnittenen Plattenepithelen, und andere breitere, eckige, die wiederum solchen von der Fläche gesehen gleichen, nur dass sie mit einigen Spitzen und Zacken versehen sind. Auch hier sind die Kerne nicht einwandsfrei oder fehlen überhaupt. Gehen wir in der Serie 3 Schnitte weiter, so treffen wir ein Präparat an, das im Ganzen dem eben beschriebenen gleicht; nur ist hier am Wundrand b die Kruste völlig abgehoben, und es hat nunmehr den Anschein, als ob einige Rand-Epithelen spitze Ausläufer frei nach der Wunde hin aussendeten. Gehen wir aber von dem zuerst betrachteten Präparat vier Schnitte weiter nach dem Anfang der Serie hin, so sehen wir an der entsprechenden Stelle drei- bis vierschichtiges, continuirlich erhaltenes, vom Bindegewebe nur an einigen Stellen durch gelblich gefärbte Ausscheidungen abgehobenes, sonst aber regelrecht damit verbundenes Epithel, das an der Oberfläche stark abgeflacht ist; und greifen wir noch drei Schnitte weiter zurück, so treffen wir auf wohlerhaltenes Epithel, das an der Oberfläche eine leichte Mulde aufweist, dessen obere Schichten etwas weniger zahlreich und tiefer abgeflacht sind, dessen Grundsichten aber von denen des Nachbar-Epithels nicht verschieden sind: wir befinden uns am Rande des Schnittes, der hier ganz oberflächlich, nach der Mitte hin allmählich tiefer gefasst hat. In Fig. 5 war der Grund nur mit

wenigen Epithelien bedeckt, die den äusseren Schädlichkeiten preisgegeben, von diesen in ihrer Widerstandskraft so stark beeinträchtigt wurden, dass sie vor den vom Bindegewebe her andrängenden Ausscheidungs-Stoffen und Leukocyten nicht stand halten konnten, sondern von ihnen auseinander gedrängt, aufgefaserst und zum Theil vernichtet wurden.

Denselben Process der Auffasering durch Ueberfluthung mit serösen Flüssigkeiten und Leukocyten beobachten wir nun regelmässig in späteren Stadien am Epithel eingestülpter Ränder, und zwar stets in denjenigen Schichten, die unter gleichen Umständen in früheren Stadien die beschriebenen Schädigungen erkennen lassen. Ja, es hat den Anschein, als ob die Entfernung dieser geschädigten Schichten eine Vorbedingung für die Regeneration sei, und dass deren Eintritt von der früheren oder späteren Fortschaffung des Hindernisses abhängig sei. Die Frage, ob die „Ueberschwemmung“¹⁾ des Epithels mit Leukocyten ein Folgezustand oder die Ursache des Zugrundegehens der Epithelien ist, muss für den vorliegenden Fall dahin beantwortet werden, dass die Beeinträchtigung des Epithelzellen-Lebens zum Mindesten einen Locus minoris resistantiae abgibt für das massenweise Eindringen der Leukocyten, wenn auch diesen das endgültige Vernichtungswerk vorbehalten sein mag. Fest steht, dass solche Epithel-Partien dem Untergange verfallen sind, und dass diese stets durch ihr Lageverhältniss Bedingungen unterstehen, unter welchen sich in Präparaten aus früheren Stadien immer die Zeichen nachtheiliger Einwirkungen fremder, äusserer Einflüsse ausprägen, die am erhaltenen Epithel in den oberflächlichsten Schichten die gleichen Umgestaltungen hervorbringen.

Es erscheint daher auch fast überflüssig, dem Einwande zu begegnen, als handele es sich bei den hier geschilderten Vorgängen um accidentelle Vorkommnisse, welche bei einem regelrechten Heilungsverlauf auszuschliessen und daher nicht als typisch für das mehrschichtige Säugetier-Epithel aufzufassen seien. Nicht nur, dass die Erscheinungen bei drei Defecten in der Rücken-Epidermis des Kaninchens unter strengsten aseptischen Vorsichtsmaassregeln und Collodium-Watteverschluss genau die gleichen

¹⁾ Vgl. Hansemann, Ueber Zelltheilung in der menschlichen Epidermis. Festschrift zu Virchow's 70. Geburtstag, S. 6, 7.

waren; es geht schon allein aus den wiedergegebenen Betrachtungen hervor, dass dieser Verlauf durch die Eigenart der Verhältnisse bedingt ist, welche durch den Substanzverlust geschaffen werden. Blossgelegtes Bindegewebe, tiefere Epithelzellenlagen kommen in Berührung mit der Aussenwelt, die ihnen sonst erspart bleibt oder doch vermittelt wird. Gaze, Watte, die gegenüber liegende Mundhöhlenwand, Mundspeichel, Luft, alle wirken wie Fremdkörper. Dieser Fremdkörper-Reiz ruft die lebhafte flüssige Absonderung aus der Wunde, die Ansammlung der sogenannten Leukocyten hervor, und diese wirken nun wiederum auf die Epithelien des Wundrandes schädigend, so weit sie bereits unter denselben Einflüssen unmittelbar gelitten haben, denen jene ihr Auftreten verdanken.

Es soll hier nicht die Bedeutung der Leukocyten im Epithel im Allgemeinen erörtert werden, wie es eingehend von Klebs, Hansemann und Anderen¹⁾) geschehen ist, sondern nur ihrer gedacht werden, so weit sie für die vorliegenden Fragen in Betracht kommt. Und da mag an Fig. 2 erinnert sein, wo wir Leukocyten in den Grundschichten des Epithels sahen, ohne dass an diesen Anzeichen von Schädigung irgend welcher Art bemerkbar waren. Die Anzahl der hier eingedrungenen Leukocyten ist freilich auch nicht bedeutend. Und dennoch ist es ein Beispiel für besonders zahlreiches Vorkommen derselben zwischen wohl erhaltenen, dem Bindegewebe benachbarten Epithelien, wie es nur vereinzelt angetroffen wurde. Eine Ausnahme hiervon bildeten allein die Präparate, die von der Mundhöhlen-Schleimhaut eines Kaninchens gewonnen wurden, bei welchem zugleich anderer Untersuchungen halber künstlich Pleuritis hervorgerufen war. Hier waren die Defekte nach vier Tagen nicht verheilt, mit weisslich-gelblichen, schmierigen Belegen überzogen, der ganze epithiale Wundrand weithin mit Leukocyten übersät,

¹⁾ Christopher S. Colles, Dieses Archiv, Bd. 86, S. 462; Klebs, Fortschritte d. Medicin, 6, 1888 und pathol. Morphologie; Hansemann, a. a. O.; ferner Kromayer, Die Protoplasmafaserung d. Epithelzellen, Arch. f. mikr. Anat., 1892, und Garten, a. a. O., welche beiden letzteren Autoren das Vorkommen der Leukocyten verworthenet, um daraus Schlüsse auf die Function der Epithelzellen oder ihrer Zellbrücken zu ziehen.

die Epithelschichten von Grund aus aufgefaserst, stellenweise wirkliche Abscesshöhlen mit Detritusmassen und Leukocyten angefüllt, und was besonders hervorgehoben sein mag, keine einzige Kerntheilungs-Figur selbst in einiger Entfernung von diesen phlegmonösen, ulcerativen Prozessen. Aus alledem erscheint es nahe liegend, anzunehmen, dass Vorkommen und Wirkung der Leukocyten im epithelialen Wundrande sich nach der Lebensfähigkeit und Widerstandskraft der betreffenden Epithelien richtet, wobei wir uns des Eindruckes nicht erwehren können, als ob diese beiden Eigenschaften stets in hohem Grade den mit dem Bindegewebe in direkter Verbindung stehenden Epithelien zu kommen, welche sie dem Mangel der Differenzirung oder dieser engen, unvermittelten Wechselbeziehung mit der ernährenden Grundlage verdanken mögen.

In ähnlicher Weise verschieden macht sich auch die Einwirkung flüssiger Exsudate geltend. Sie scheint die mildere Form des Einflusses der Wundsecrete auf den epithelialen Wundrand darzustellen, denn sie findet sich deutlich und für sich allein nur bei nicht eingestülpten Rändern. Dies ist in Fig. 6 der Fall, die als Beispiel zur Veranschaulichung dienen soll. Die Epithelien der vier bis fünf unteren Lagen sind, den mit Leukocyten reichlich durchsetzten Exsudatmassen zunächst, nach der Oberfläche hin leicht ellipsoid gestreckt, liegen dicht aneinander, bieten aber sonst keine Besonderheiten. Je weiter vom Rande entfernt, um so weiter rücken die Epithelien dieser Schichten auseinander, bis wir in eine Zone mit stark erweiterten Intercellular-Lücken kommen. Verfolgen wir die oberflächlichsten Epithellagen nach dem Rande hin, vom Gesunden her kommend, so gewahren wir etwa oberhalb der genannten Zone einen ziemlich jähnen Uebergang länglich spindelförmiger in breite polygonale Elemente, welche, wie Zellkörper gefärbt, durch dunkle, eckige Linien gegen einander abgegrenzt sind, vereinzelt einen Kern aufweisen, der einem normalen ähnelt, überwiegend aber nur einen solchen haben, in dem das Chromatin in grössere oder kleinere Klümpchen zusammengeballt und der übrige Kerorraum hell ist, oder aber mit einem viel zu kleinen, rudimentären Kern versehen sind, oder endlich, ebenso häufig, auch nicht mehr eine Andeutung davon erkennen lassen. Dies Verhalten

ist unmittelbar am Wundabhang, fast bis zur vierten Zellschicht herab, ausgesprochen, während weiter zurück in gleicher Höhe allmählich Zellen vorherrschend werden mit wohl erhaltenem, bläschenförmig abgerundetem Kerne, deren Leiber undeutlich conturirt oder anscheinend gar nicht von einander getrennt sind, bis wir, in derselben Richtung fortfahren, die höchsten Zellenglagen der Zone mit erweiterten Intercellular-Räumen antreffen. Der Ecke des Wundrandes sitzt eine im Ganzen hellere Masse auf, in

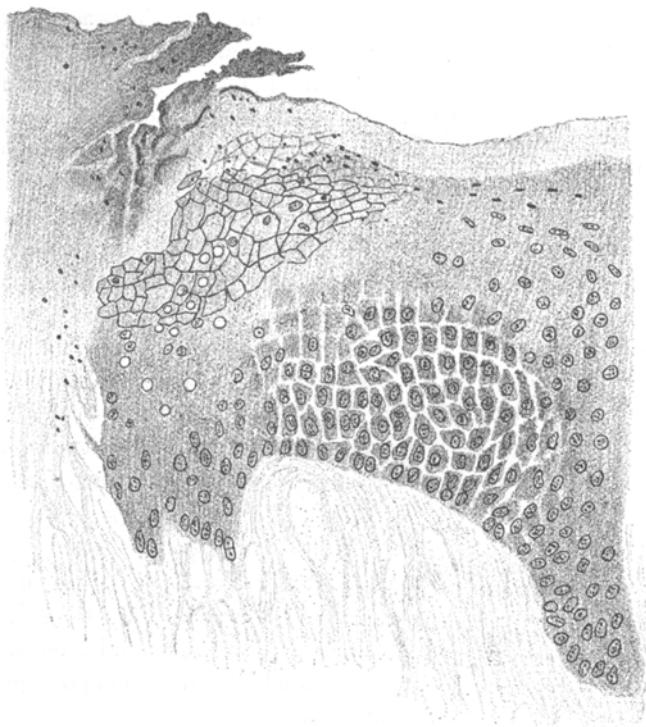


Fig. 6.

Gerade abgesetzter, nicht eingestülpter Epithel-Wundrand eines Oberhaut-Defectes vom Zungen-Rande des Kaninchens nach 38 Stunden.

Einwirkung der Wundflüssigkeit: Aufquellen der Zellkörper und Zellkerne am freien Rande, Verquellen derselben an der Wundrand-Ecke. Weiter zurück Intercellularraum-Erweiterung. Eine zweikernige Epithelzelle und zwei mit eingeschnürtem Kerne.

die verschwommene Umrisse eingezeichnet und hie und da grössere oder kleinere, schwarze, unregelmässige Bröckelchen eingelagert sind. Die durch die erweiterten Zwischen-Zellräume und vom freien Wundrande her reichlich stattfindende Flüssigkeitszufuhr hat die Grundsichten des Epithels nicht wesentlich verändert, in einigen darüber befindlichen Lagen sind die Zellen aufgequollen, so dass ihr Kern bläschenförmig wurde, und die in enge Berührung getretenen, hier noch zarteren Membranen die Abgrenzung der Zellleiber verwischt erscheinen liessen, wie wir das in dem Hülfs-Experiment 2 an den isolirten Epithelien im Salzwasser sahen; noch höher hinauf und nach dem freien Wundrande hin, kurz in dem Bezirke, in dem die Epithelien, wie in Fig. 2 erörtert, seit Entstehen des Defectes den Schädigungen durch die äusseren Einflüsse preisgegeben waren, sind dieselben nicht nur gequollen, sondern sogar verquollen, und ihr Kern ist einem ähnlichen Schicksal verfallen, wie es Flemming¹⁾ bei abgestorbenen Epithelien im Graaf'schen Follikel als „Untergang des Kernes als abgegrenzten Theil überhaupt“, als „Chromatolyse“ mit den Worten schildert, dass das unveränderte, consolidirte Chromatin der Kerne, nachdem der umgebende Zellkörper verquollen und zerfallen ist, selbst körnig zerfällt und im Liquor allmählich aufgelöst wird.²⁾ Unwillkürlich bietet sich die Parallele der Aetioologie beider Vorgänge dar: hier abgestorbene Epithelien im überreichen Gewebsflüssigkeits-Strome, dort abgestorbene Epithelien im Liquor folliculi.

III b.

Es könnte befremden, dass hier Vorgänge so eingehender Betrachtung unterzogen werden, durch welche eine Regeneration unmöglich zu Stande kommen kann. Aber einmal sind es Begleit-Erscheinungen, die unzertrennlich damit verknüpft sind, so dass wir fürderhin darauf nicht zurückzukommen brauchen, wodurch der eigentliche Reproductions-Process kürzer und zusammenhängender geschildert werden kann, indem auf das vorweg Er-

¹⁾ Flemming, Ueber die Bildung von Richtungsfiguren in Säugethieren beim Untergang Graaf'scher Follikel. Arch. f. Anat. und Entwicklungsgeschichte, 1885, S. 221.

²⁾ Branca (a. a. O.) giebt eine Folge von Abbildungen, welche den Vorgang in seinen allmählichen Uebergängen darstellen.

läuterte Bezug genommen wird; andererseits ist gerade den Form-Veränderungen am epithelialen Wundrande in neuerer Zeit vorwiegend, ja fast ausschliesslich die Aufmerksamkeit beim Studium der Ueberhäutung zugewendet, während die Anzeichen von Vermehrungs-Vorgängen, die sich durch die Kerntheilungs-Figuren verrathen, unbeachtet gelassen oder doch nicht gebührend gewürdigt worden sind. Es lag daher in der Natur der Sache, uns über die Verhältnisse, welche jene beherrschen, ein möglichst eingehendes, selbständiges Urtheil zu bilden, ehe wir an die Prüfung dieser herantraten. „Bloss die Berücksichtigung aller Erscheinungen kann zum richtigen Verständniss führen, und das Ziehen von Schlüssen aus Beobachtungen, die nur eine Seite derselben treffen, ist nicht zulässig.“

Ist es zutreffend, dass das sicherste Zeichen für das Leben der Zelle die Mitose, der Beweis ihrer Vermehrungs-Fähigkeit ist, so könnte man den Zustand, in welchen diejenigen Epithelien aus der Defect-Umrandung, an welchen diese Erscheinungen zu finden sind, einige Zeit nach Herstellung der Verletzung versinken, füglich als Scheintod bezeichnen. Innerhalb der ersten 24 Stunden sind noch einige wenige Mitosen, annähernd so viel, wie in dem unverletzten Epithel, bemerkbar, doch sind sie auf-fallend vereinzelt. Dies wurde bereits bei Beschreibung von Fig. 2 beiläufig erwähnt. Dann folgt ein Zeitraum, etwa zwischen der 28. und 38. Stunde, in welchem gar keine oder doch fast gar keine in der weiteren Umgebung der Wunde angetroffen wurden. Hansemann (a. a. O.) bezeichnet als Incubationszeit die Zeit, die stets verstreiche, bis sich die ersten Mitosen nach einer Schädigung in der Epidermis zeigen. Hiermit möchte diese Ruhepause verglichen werden. Die Kerntheilungen werden allmähhlich spärlicher und hören schliesslich für einige Zeit ganz auf. Erinnern wir uns weiter der an der menschlichen Epidermis gemachten Erfahrung, dass sie auf Insulte stets mit Wucherung antwortet, so könnte man leicht geneigt sein, den Wiedereintritt der Mitosen zunächst am Wundrande zu erwarten. Dies ist aber keineswegs der Fall. Die ersten Mitosen, die nach dieser Ruhepause wieder angetroffen wurden, lagen stets in einiger Entfernung von der Wunde, jedoch niemals so weit davon ab, dass man nicht zum Mindesten dem überwiegenden Theil der

selben einen directen ursächlichen Zusammenhang mit der Verletzung hätte zusprechen müssen. In der vom Defect durchsetzten Papille, sowie in der dieser zunächst befindlichen sind meist weniger und vereinzeltere Mitosen, weiterhin nehmen sie an Zahl bedeutend zu, bis sie in der dritten, vierten, auch fünften Papille, je nach Ausdehnung derselben, oft massenhaft angehäuft sind. Dies schliesst nicht aus, dass in einigen Schnitten desselben Präparates die weiter zurück gelegenen Mitosen völlig fehlten und nur in der Defectpapille oder der benachbarten 5 oder 6 vorhanden waren.

Betrachtet man an sich selbst kleinere Excoriationen der Oberhaut, etwa an der Hand, so wird man einige Zeit, nachdem man sie sich zugezogen hat, niemals eine gelinde Röthung und Schwellung des Wundrandes vermissen. Das Hülfs-Experiment 1 am Axolotlenschwanz zeigte uns bereits in einfachster Form eine Hyperämie in der Umgebung des Substanzverlustes. Ribbert erklärt aus dieser Hyperämie und der dadurch bedingten Anschwellung, die er als Folgezustände einer Einwirkung der in der Lücke vorhandenen Exsudate und Gewebstheile auffasst, das Auftreten dieser weiter zurück liegenden Mitosen. „Die Blutüberfüllung bedingt, wie bei der Hypertrophie, durch Dehnung des Gewebes die Aufhebung der Wachstums-Widerstände.“ Damit im Einklang steht, dass die Inter-cellular-Lücken hier nicht erweitert sind, so dass man etwa annehmen könnte, dass die Mitosen als Folgen reichlicherer Nahrungs-Aufnahme auf vermehrte Saftzufuhr zurückzuführen seien. Dem Einwande, dass die Erweiterung der Zwischenzellräume und somit die stärkere Nahrungs-Zuführung bereits vorher stattgefunden habe und mit dem Eintritt der Folge-Erscheinungen, der Mitosen, geschwunden sei, kann mit dem Umstande entgegnet werden, dass eine solche auch in Präparaten aus früheren Zeiten an den betreffenden Stellen nicht vorhanden ist. Hingegen ist es auffallend, dass zu der Zeit, da die Mitosen vorwiegend in einiger Entfernung vom Wundrande ablaufen, wobei nochmals hervorgehoben sein mag, dass diese Localisation nur vorwiegend und keineswegs ausschliesslich zutrifft, gerade in unmittelbarer Nähe des Wundabhangs die Zellzwischenräume sehr weit sind. Fig. 6 gibt einen solchen Wundrand wieder.

Garten (a. a. O.) erbrachte den experimentellen Beweis, dass

abwechselndes Zusammenpressen und Erweitern der Intercellular-Lücken massenhaftes Auftreten von Kerntheilungs-Figuren zur Folge hatte. Es ist jedoch nach der Art, wie das Experiment ausgeführt wurde,—Garten liess in bestimmten Intervallen automatisch einen kleinen Hammer auf die Epidermis über seinem Schienbeine aufschlagen —, nicht mit Bestimmtheit zu entscheiden, ob allein der mechanische Reiz oder der rege Nahrungsflüssigkeits-Wechsel durch Auspressen und Wieder-Einströmenlassen die Ursache war. Am epithelialen Wundrande trifft nun Beides zusammen: der Insult der Verletzung und ausgiebige Intercellularraum-Erweiterung. Es könnte daher Wunder nehmen, dass wir gegenwärtig eine verhältnissmässig so geringfügige Anzahl von Mitosen antreffen. Dieser scheinbare Widerspruch mag zu der Annahme einer in ihren Einzelheiten, soweit auf solche eingegangen wird, fast ein jedes Mal verschieden geschilderten Wanderung der Rand-Epithelien geführt haben. Die Randbildungen, die sich bisweilen bei stattgehabter Einstülpung ausprägen, mögen hierbei zu der Vorstellung eines Hinübergleitens der höheren über die tieferen Schichten geführt haben; die Erweiterung der Zwischenräume zwischen den Epithelien des Wundrandes, deren Zusammenhang auch in geringem Grade durch eingewangte Leukocyten gelockert erscheinen konnte, das gleichzeitige theilweise Aufquellen von Zellen höherer Schichten mochten die Vermuthung ihrer nun zu erwartenden Wanderung erwecken.

Bleiben wir jedoch hier nicht stehen, sondern ziehen wir Präparate von Defecten zu Rathe, die einige Stunden älter sind, so finden wir das entgegengesetzte Verhalten in der Localisation der Mitosen: die weiterab gelegenen sind nahezu verschwunden, diejenigen in nächster Nachbarschaft des Wundrandes sind sehr zahlreich. Und unter letzteren macht sich, wenn man Befunde in den einzelnen Schnitten derselben Serie gegen einander hält, ein eigenthümliches Wechselverhältniss zwischen den in der vom Defect selbst betroffenen und der oder den unmittelbar angrenzenden Papillen geltend. Bald sind die Kerntheilungs-Figuren in dem einen, bald in dem anderen Bereiche an Zahl überwiegend (Fig. 7). Es macht den Eindruck, als ob in einer jeden zur Wundfläche senkrechten und an sie anstossenden Schicht, welche durch einen Schnitt dargestellt wird, eine periodische, gleichsam

vicariirende Abwechslung zwischen beiden Bezirken stattfindet, der Art, dass, wenn in dem einen die Vermehrungs-Thätigkeit regt ist, in dem anderen Ruhe und Stoff- und Kraftansammlung zur erneuten Proliferation vorherrscht. Eine Formveränderung des Wundrandes, die auf irgendwelche Art von Bewegung hindeuten könnte, ist auch jetzt, zur Zeit des ersten massenhaften Erscheinens von Mitosen daselbst, noch nicht bemerkbar. Hiermit ist die Anschauung nicht vereinbar, dass der erste Ausdruck der Regeneration eine Wanderung der an den Defect anstossenden Epithelien sei, und dass dieses Vordringen, durch welches der Defect ausgefüllt werden soll, schon beginne, bevor die ersten Zelltheilungen auftreten¹⁾). Halten wir daran fest, dass „die Regeneration beruht auf der den Zellen innewohnenden und durch

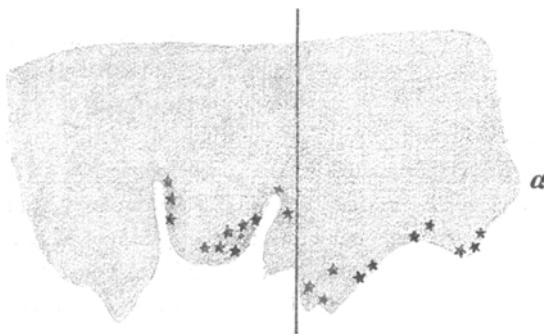


Fig. 7.

Gerade abgesetzter, nicht eingestülpter Epithelwundrand eines Oberhaut-Defectes vom unteren Lippenwulste des Kaninchens nach 42 Stunden.
a Wundrand. Die Mitosenbezirke rechts und links vom Striche sind aus je einem von zwei benachbarten Schnitten derselben Serie in denselben epithelialen Schattenriss eingezzeichnet.

Entstehung einer Gewebslücke in Folge des Fortfalles von Wachstums-Hindernissen ausgelösten Vermehrungs-Fähigkeit“¹⁾), so bedarf es einer Erläuterung, weshalb die Randepithelien aus dem beschriebenen, kurzen Ruhezustand später zu vermehrter Proliferations-Thätigkeit übergehen, obschon der Anlass hierzu für sie ein unmittelbarerer und augenfälligerer ist, als dies für die Vermehrungs-Vorgänge in den vom Defect weiter entfernen gelegenen

¹⁾ Ribbert a. a. O.

Epithel-Districten der Fall ist, welche nur eine mittelbare Anregung dazu empfangen. Es ist in dieser Hinsicht zunächst auf die Beeinträchtigung der Rand-Epithelien durch die erwähnten Einwirkungen hinzuweisen, welche die Entfaltung ihrer hervorstechendsten Lebensfunctionen hintenanhalten mag, während für die entfernteren Epithelzellen durch ihre geschützte Lage derartige Behinderungen nicht vorliegen. Die Beweiskette für die Richtigkeit dieser Begründung wird um ein wichtiges Glied vermehrt und folgerichtig nahezu geschlossen durch die Beobachtung, dass die Mitosen um so später an den Wundrand vorrücken, je ausgesprochener und ausgedehnter die nachtheiligen Folgen jener Einflüsse zu Tage treten, d. h., dass wir in solchen Fällen selbst in Präparaten, die bereits etwas älteren Datums sind, die Rand-Mitosen vermissen und sie unter den typischen Anzeichen ihres ersten Auftretens erst in solchen Präparaten antreffen, die sich ihrem Alter nach in weiter fortgebildeten Stadien befinden müssten. Den extremsten Fall bildete die vorhin erwähnte accidentelle Störung mit völliger Aufhebung der Theilungsfähigkeit durch hinzugetretene phlegmonöse, ulcerative Processe selbst nach vier Tagen. Diesen am nächsten stehen die Fälle, in denen die oberen Randschichten des Epithels in den Wundgrund hinabgezogen werden. Nachdem dieselben vom Bindegewebe durch eine breite Schicht von Wundflüssigkeit abgehoben und getrennt wurden, werden sie späterhin von dieser in Begleitung zahlreicher Leukocyten überflutet. In diesem Zustande sind gewöhnlich Mitosen in unmittelbarer Nähe des Wundrandes nicht vorhanden. Hier sehen wir sie fast immer erst, wenn die Zerstörung und Auffaserung so weit gediehen ist, dass jene Massen nach der Oberfläche hin aufgehoben und somit als schädigendes Hinderniss aus dem Wege geräumt sind. Denselben Momenten kann wohl auch wesentlich die Schuld beigemessen werden, weshalb in dem Epithelzellen-Bezirk des Wundrandes eine Verjüngung höherer Schichten in dem Sinne niemals zur Beobachtung kommt, dass sich Kerntheilungs-Figuren in besonders hohen Lagen, wenn auch nur solche mit den von Hansemann für ihre stark gestörte Reproduktionskraft als typisch angegebenen Missbildungen, vorfinden. Einwandsfreie Beobachtungs-Objecte liefern uns diejenigen Präparate, in denen wir nach den gemachten Erfahrungen

eine bereits längere Zeit hindurch erfolgte Neubildung am epithelialen Wundrande ausschliessen können. Sind noch ver einzelte, weiter abgelegene Zelltheilungen sichtbar, so dürfen wir die zugleich am Wundrande zahlreicher vorhandenen als die ersten hier aufgetretenen ansprechen. Diese liegen nun aber vorwiegend in den mit dem Bindegewebe in naher Ver bindung stehenden Schichten und höchstens bis in die zweite und dritte Zellreihe, ein eigenthümliches Vorkommniss, wenn in Betracht gezogen wird, dass gerade hier ein ungewöhnlich reich licher Saftzufluss vorhanden ist, und dass die weiter abgelegenen Mitosen, für welche eine vermehrte Flüssigkeits-Zufuhr nicht nachweisbar ist, sich gerade entgegengesetzt verhalten, indem sie nicht eben selten in der dritten und auch bisweilen in der vierten Zellreihe angetroffen werden. Die Frage liegt nahe, ob eine Durchtränkung mit Wundflüssigkeit einer gesteigerten Nah rungszuführung gleichkommt. Der Macerations-Erscheinungen, die stellenweise ein Uebermaass derselben herbeiführen zu können scheinen, wurde bereits gedacht. Die Annahme bedürfte jeden falls eines Beweises, dass diese Säfte den Epithelien durch ihr physikalisches und chemisches Verhalten dieselben Stoffe zur Auswahl darzubieten in der Lage sind, wie sie die basalen Epithelien freiwillig und ungehindert bei der Entnahme aus den Gefässen und Saftlücken des anliegenden Bindegewebes zu treffen vermögen, um sie dann ihren Nachbarn nach der Oberfläche hin zu übermitteln. Es hat nach den vorliegenden Befunden den Anschein, als ob Letzteres zum Mindesten der wichtigere und vor herrschendere Modus der Ernährung sei.

Ohne hierüber eine Entscheidung treffen zu wollen, sei daran erinnert, dass die Erfahrungen über das Auftreten von Kern theilungs-Figuren in verpflanzten Oberhautläppchen denselben Ein druck machen. Bei Thiersch'schen Transplantationen finden sie sich in den untersten Zelllagen nach etwa 3 Tagen, d. h. zu der Zeit, zu welcher die neugebildeten Gefässse bis zu ihnen heran vorgedrungen sind. Die innige Berühring mit dem Bindegewebe verleiht ferner höheren Zelllagen wieder Fähigkeit und Anregung zu erneuter Vermehrungs-Thätigkeit, wie Garré¹⁾

¹⁾ Garré, Ueber die histolog. Vorgänge bei der Anheilung Thiersch'scher Transplant. Bruns Beiträge z. klin. Chirurgie 1889 B. 4.

an verpflanzten Oberhautläppchen beobachtete, an denen die untersten Epithelschichten abgetrennt waren. Dass diese Zellen aber im Allgemeinen unterhalb der Grenze gelegen sein müssen, an der sich Vesicatorblasen abheben, zeigen die Untersuchungen Jacenko's¹⁾, welcher die Möglichkeit der Implantation derselben widerlegt, entgegen den Behauptungen Lusk's²⁾, der sie anempfohlen hatte. Giovanni³⁾, welcher einzelne Mitosen in den untersten Schichten der Abhebung fand, bewies freilich, dass auch hier immerhin Ausnahmen vorkommen. Ein experimentelles Verfahren zur Ermittelung, bis zu welchen Zelllagen die Epithelien noch lebens- und fortpflanzungsfähig sind, beziehungsweise durch Contact mit Bindegewebe wieder werden können, wäre in der zur künstlichen Bewerkstelligung von Ueberhäutungen von Fiddes⁴⁾, von Mangold⁵⁾ u. A. angewendeten Epithel-Aussaat geboten, wenn es möglich wäre, genau zu bestimmen, bis zu welcher Schicht eine jede Abschabung reicht, und wenn die Zufälligkeiten, denen die Aussaat preisgegeben wird, nicht unberechenbar wären. Für den epithelialen Wundrand gilt jedenfalls nach den Befunden der vorliegenden Untersuchungen die Regel, dass die Zelltheilungen sich ausschliesslich in der Nähe des Bindegewebes halten.

Es ist wiederholt, und zwar von Flemming selbst, darauf hingewiesen worden, dass man bei der Bestimmung des Abstandes einer Mitose vom nächstgelegenen Bindegewebe leicht Irrthümern ausgesetzt ist und daher mit äusserster Vorsicht zu Werke gehen muss. Oft kann es den Anschein haben, als sei eine Mitose mindestens um 7 bis 8 Zellschichten vom papillären Bindegewebe abgelegen. Thatsächlich ist aber der Schnitt, in dem wir sie sehen, nur 2 bis 3 Epithelzellbreiten von der steilen, zu dem Schnitte hier nahezu parallel verlaufenden Papillen-Oberfläche

¹⁾ Jacenko, Ueber die Transplant. abgetr. Hautstücke. Stricker's med. Jhrb. Wien. Jhrg. 1871 S. 416 ff.

²⁾ Zero J. Lusk. A new and original method of obt. mater. for skin-grafting. The New York med. journ. Vol. LXII no. 25.

³⁾ S. Giovanni, Gazetta degli Ospedali 1885 no. 35. Aus Professor Tizzoni's Laboratorium für allgemeine Pathologie.

⁴⁾ The Lancet, 17. u. 24. Dec. Skin grafting.

⁵⁾ v. Mangold. Die Ueberhäutung v. Wundfl. und Wundhöhlen durch Epithel-Aussaat. Deutsche Med. Wochenschrift 1895 No. 48.

entfernt. Um nun hierin sicher zu gehen und einwandsfreie Resultate zu erhalten, wurde folgendes umständliches, aber durchaus zuverlässiges Verfahren angewandt: Die fraglichen Epithel-Umrisse wurden nach Art der bekannten Platten-Reconstruction aus den in der Serie aufeinanderfolgenden Schnitten vermittelst des Zeiss'schen Zeichenapparates bei mittlerer Vergrösserung einzeln auf je eine von untereinander gleich grossen Glassplättchen genau in derselben Weise mit schwarzer Tusche aufgezeichnet, ein jedes Mal die Mitosen zunächst mit rother Tinte bei derselben Vergrösserung eingetragen, und alsdann eine nach der anderen mit Oel-Immersion auf ihre Richtigkeit nachgeprüft. Wurden diese Platten nun genau aufeinander gelegt, so ergab sich eine körperliche Reconstruction der betreffenden Papillen. Mit Hülfe dieser sorgfältigen Ermittelungen wurde festgestellt, dass für die weiter vom Defect abgelegenen Mitosen auf je 1 in der vierten etwa 7 in der dritten, 40 in der zweiten und 100 in der ersten Epithelzellen-Reihe kommen. Die einzige Mitose in der fünften Reihe aus demselben Mitosen-Bezirk ist in der Figur 7a abgebildet.

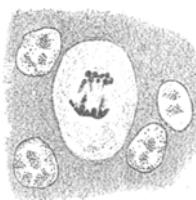


Fig. 7a.

Einige und eigenartig gestaltete Mitose aus der fünften Zellenreihe des weiter vom Wundrande abgelegenen Mitosen- bezirkes.

Sie ist im Ganzen sehr umfangreich, der chagrinirte Rand ist schmal, der lichte Hof, in dem sie liegt, aussergewöhnlich breit, die Chromosomen spärlich, die Spindelfäden des Diasters undeutlich¹⁾). Unmittelbar am Wundrande verdiente die von Flemming so benannte Keimschicht ihre Bezeichnung nahezu, da die Mitosen in der zweiten

Schicht etwa $\frac{1}{3}$ derjenigen der Grundschicht ausmachten, und solche in der dritten Lage Ausnahmen bildeten. Die benachbarten Papillen nahmen hierin eine Mittelstellung zwischen jenen beiden Mitosen- Bereichen ein. Die Mitosen lagen meist

gruppenweise zusammen. Doch war dies keineswegs die Regel. Was die Form der Kerntheilungs-Figuren anbelangt, so konnte nur die Angabe Hansemann's für die menschliche Epidermis auch hier für die Lippen- und Zungenschleimhaut des Kaninchens bestätigt werden, dass Monaster und Diaster, die „Ruhepausen“

¹⁾ Vgl. Hansemann, Festschrift.

bei der Zelltheilung“, alle anderen Formen an Häufigkeit bedeutend überwiegen. Eine Missbildung bei Theilung in sehr hoher Zellschicht wurde so eben erwähnt. Eine bestimmte Richtung der Kerntheilungs-Axe wurde in den beiden letzt besprochenen Regenerations-Stadien nicht gefunden. In der Grundsicht lag sie meist in annähernd senkrechter Richtung zur Unterlage. In diesem Verhalten war ein Unterschied zwischen den verschiedenen Mitosen-Bezirken nicht zu erkennen. Bezuglich der Anzahl der Mitosen können einheitliche Ziffern natürlich nicht angegeben werden. Sie richtet sich nach der Ausdehnung des betreffenden Epithelzapfens, dem Stadium der Regeneration, und auch wohl nach individuellen Verschiedenheiten. Es soll nur betont werden, dass sie vollkommen ausreichend für eine lebhafte Neubildung ist.

Nächst dem Einwande, dass sich Mitosen niemals in unmittelbarer Nähe des Defects finden, was durch die bisher angeführten Beobachtungen zur Genüge widerlegt sein dürfte, wurde zu Gunsten der Migrations-Theorie geltend gemacht, dass die Anzahl der an Stelle der Regeneration sichtbaren Mitosen nicht im Verhältniss zur Proliferation stände. Es könnte dem nun zunächst theoretisch mit mehr Recht gegenübergestellt werden, dass die am Rande des Defects vorhandenen Epithelien, zumal so weit sie erwiesenermaassen lebenskräftig sind oder werden können, häufig zahlenmäßig nicht annähernd zur Ausfüllung der Lücke zureichen würden. Doch lassen wir nur Thatsachen sprechen. In 77 aufeinanderfolgenden Serienschnitten desselben Präparats wurden an einem Wundrande bis auf 35 Grundzellen Abstand im Ganzen 378 Mitosen gezählt. Dieser giebt einen Durchschnitt von nahezu 5 in jedem Schnitt. Wenn wir nach den darüber gesammelten Erfahrungen annehmen dürfen, jede Mitose dauere beim Warmblüter annähernd 20 Minuten, so giebt dies für jede in dem betreffenden Keimzentrum gefundene Mitose 3 Mitosen in 1 Stunde, 72 in 24 Stunden; daraus, dass wir in den verschiedenen Präparaten derselben Regenerations-Periode immer ungefähr die gleiche Anzahl von Mitosen antreffen, können wir folgern, dass während der nächsten Zeit, vorher und nachher, die Production in gleicher Intensität vor sich geht, also praeter propter zu jeder Zeit eine gleiche Anzahl von Zellen in Theilung begriffen ist. Wir bekämen demnach zur Zeit des Todes nur etwa $\frac{1}{2}$ derjenigen Mitosen zu

Gesicht, welche im Laufe von 24 Stunden unter sonst gleichen Verhältnissen vor sich gehen, und ein Schluss auf die Summe der neugebildeten Zellen unter den angeführten Bedingungen wäre zu machen, indem wir die sichtbaren Mitosen für je 24 Stunden mit etwa 72 multipliciren. Ohne in allen Fällen das Vorkommen einer Amitose bestreiten zu wollen, darf doch wohl darauf hingewiesen werden, dass der Behauptung einer für die erkennbare Proliferation unzureichenden Mitosen-Bildung eine numerische Unterschätzung der in der Gesamtheit vor sich gehenden Mitosen zu Grunde liegt. Wollten wir für den angeführten Fall die Berechnung in diesem Sinne anstellen, so würden wir für einen Complex von 35 Zellen breit in 24 Stunden 360 neugebildete Epithelien zu veranschlagen haben. Dies wäre genügend, einen Zellenzapfen von 6 Zellen Höhe und 60 Zellen Länge zu bilden, d. h., die betreffende Zellengruppe wäre im Stande, in dieser Weise eine nahezu doppelte Strecke der

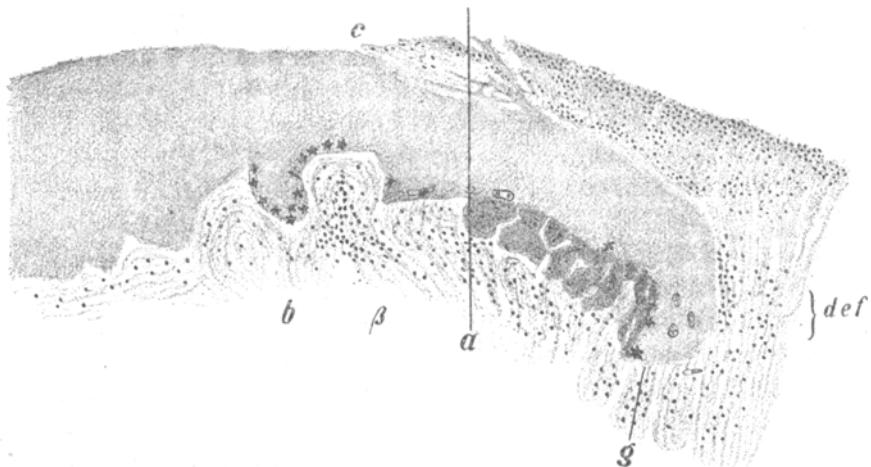


Fig. 8.

Verticaler Durchschnitt durch den vorwachsenden Epithelsaum eines 52 Stunden alten Oberhaut-Defectes von der Unterlippe des Kaninchens.
 a ehemaliger Wundrand. c Auffaserung an der ehemaligen Wundrand-Ecke. g Verbindung des vorgewachsenen Epithels mit dem Bindegewebe. b, β Wundrand-Mitosenbezirk, aus dem benachbarten Schnitte der Serie eingezzeichnet. d, e, f siehe Fig. 8a.

Wunde zu bedecken, als ihre eigene Längsausdehnung beträgt, ein Ergebniss, das der zu constatirenden Proliferations-Ergiebigkeit gerecht wird.

Prüfen wird nun den epithelialen Wundrand einige Zeit später, als wir das Auftreten der ersten Mitosen hier im Allgemeinen zu gewärtigen haben, so sehen wir die Folgezustände der Vermehrungs-Vorgänge, die nun bereits einige Zeit fortgedauert haben. In Figur 8 wird der ursprüngliche Wundrand, der durch die bis a reichende, gleichmässige Bildung der Bindegewebs-Epithelgrenze gekennzeichnet ist, von einem mehrschichtigen Epithelzapfen überragt, der sich leicht hakenförmig nach dem Bindegewebe hin krümmt und dasselbe mit seinem stumpfen Ende in g erreicht hat. Vom Zapfen b bis a sind keine Kerntheilungen sichtbar, dahingegen haben hier die Zellen der 3 bis 4 untersten Schichten oblonge, chromatinreiche Kerne mit vielen kleinen Nucleolen. Die obersten Schichten zeigen von c ab wundwärts die bekannten Veränderungen. Gleich hinter a liegt ein Diaster, dessen Längsachse parallel zur Richtung des Zapfens verläuft. Weiterhin finden sich bis in die äusserste Spitze noch 4 Monaster. Alle diese Kerntheilungen gehören der untersten Zelllage des Zapfens an (Fig. 8a). In ihrer nächsten Umgebung machen die Zellen durch Reichthum und Anordnung des Chromatins den Eindruck, als ob sie entweder kürzlich entstanden wären, oder zu einer erneuten Zelltheilung sich anschickten. Sie liegen einander eng an oder sind durch zarte Zellbrücken mit einander verbunden. Die obersten Lagen weisen Erscheinungen von Abflachungen und Chromatolyse auf und sind mit Wundflüssigkeiten und Leukozyten reichlich durchsetzt. Zu erwähnen



Fig. 8 a.

Die neugebildete Epithelpartie in g aus Fig. 8 bei Zeiss' homog. Immers. $\frac{1}{2}$, Compensat.-Ocular No. 6. Eigenartige Kernformationen in d, e, f, höheren Zelllagen angehörend. Drei Monaster und eine anscheinend beginnende Mitose, dem (nicht dargestellten) Bindegewebe anliegend. Dazwischen Jugendformen. Zellen-Längsaxe der Wachstums-Richtung theilweise parallel. Zum Theil Intercellularräume und Zellbrücken.

sind zwei Bildungen in d und e (Fig. 8, 8a), welche an die Kerneinschnürungs-Erscheinungen erinnern, die Nussbaum im Leben verfolgte, ohne endgültige Trennung wahrnehmen zu können. Sie machen in der That den Eindruck eines amitotischen Vorganges. In einem jeden der beiden Zellkern-Ab schnitte, welche durch seitliche Einschnürungen und einen deutlichen, diese verbindenden Strich abgegrenzt sind, hat sich annähernd central eine grössere Menge Chromatins zu einem umfangreichen, dunkel gefärbten Nucleolus zusammengethan, während die übrigen Kerntheile nur ein zartes Netzwerk hier von aufweisen. Genau über und neben e, in f, liegt ein Zellkern, in dem eine ähnliche Chromatin-Ansammlung in der Richtung einer auffälligen Längsstreckung, jedoch ohne Einschnürung, vorhanden ist. Sollten diese Bildungen in der That als Zell vermehrungs-Vorgänge zu deuten sein, so würden wir im vorgeschobensten Theil des vorwachsenden Epithelzapfens eine ungewöhnlich lebhafte Proliferations-Thätigkeit antreffen. Die Anzahl der vorhandenen Mitosen allein ist bereits eine verhältnissmässig sehr grosse. Es ist noch zu bemerken, dass die hier auf Amitosen hindeutenden Zellkern-Formationen höheren Zellreihen angehören. In dem nächstfolgenden Schnitt der Serie sind in dem Zapfen selbst keine Mitosen, aber um so zahlreichere in den Randpapillen b und β bis in die Nähe von a vorhanden. In der Zeichnung sind beide Zustände in denselben Epithel Umriss eingezzeichnet, und durch einen Strich wird angedeutet, dass sie verschiedenen Schnitten angehören. Es macht sich wiederum dasselbe Wechselverhältniss geltend, das wir bereits in früheren Stadien für die Defect-Papille einerseits und die an sie angrenzenden Papillen andererseits hervorgehoben hatten. Die Erscheinung ist nur jetzt im Ganzen weiter nach der Wunde hin vorgerückt, und dieselben Beziehungen bestehen jetzt für den Wundrand und die vorwachsende Neubildung. An dem im selben Schnitte gegenüberliegenden Wundrande ist der Regenerations-Process im Rückstande (Fig. 9). Es ist noch zu erkennen, dass der Rand von c bis a eingestülpt war. b ist eine durch die Secretmassen d aufgehobene und aufgefaserete Epithelpartie. In e liegt, bis an den freien Saum des mit dem Bindegewebe in Verbindung gebliebenen, wohlerhaltenen Epithels vorgeschoben,

das erste Regenerations-Centrum. Hier finden sich zwei deutliche Monaster und eine anscheinend beginnende Mitose. Die Kerne der Zellen aus der unmittelbaren Umgebung haben die u. A. von Hansemann gekennzeichneten Jugendformen. In den benachbarten Papillen sind zahlreiche Mitosen sichtbar. Die ersten Zell-Neubildungen am freien Epithelrande haben offenbar bereits stattgefunden, dies äussert sich schon augenfällig in seiner Verbreiterung im Allgemeinen, doch sind sie noch nicht so weit gediehen, dass sich ein Hervorwachsen, wie am gegenüberliegenden nicht eingestülpten Wundrande, zu erkennen gäbe.



Fig. 9.

Der dem in Fig. 8 abgebildeten, im Schnitte gegenüber gelegene Epithelwundrand.

Ursprüngliche Einstülpung von c bis a. Deutliche Runzelung des Bindegewebes. b ist von a durch die Exsudatmassen d abgehoben und zum Theil aufgefaserst. In c die ersten, spärlichen, weiter zurück äusserst zahlreichen Mitosen.

Es wäre reine Willkür, von dem beschriebenen, vorgewachsenen Epithelzapfen behaupten zu wollen, dass er gleite oder wandere. Es macht sich allerdings bei ihm das Bestreben bemerkbar, das Bindegewebe, von dem er durch Wundflüssigkeiten eine Strecke weit ein wenig getrennt ist, zu erreichen, was in g geschehen ist. Doch lassen die zahlreichen Beweise von Neubildungen

wohl keinen Zweifel darüber walten, dass es sich um Wachstums-Vorgänge handelt. Im Bindegewebe haben sich auch hier, wie in der näheren Umgebung, Rundzellen in grosser Menge angesammelt. Aus diesem Befunde allein auf ein Entgegenwachsen seitens des Bindegewebes zu schliessen, wie es bei etwas grösseren, mit Granulationen bedeckten Wundflächen zum Theil der Fall sein mag, hiesse den Thatsachen voraneilen und Wahrscheinliches, bloss Vormuthetes nicht streng von wirklich Erwiesenem trennen. Immerhin kann es als erneuter Ausdruck der innigen Beziehungen zwischen Epithel und Bindesubstanz gelten, auf welche bereits öfters hingewiesen wurde, und die O. Israel anschaulich mit einer Symbiose vergleicht: „Epithelialen Zellverbände sind nur lebensfähig, so lange sie in einem bestimmten Zusammenhange mit Bindesubstanzen stehen andererseits ist das Epithel nothwendig zur Integrität der ihm tributären Bindesubstanz und zwar in demjenigen Verhältniss, das in der Biologie als Symbiose uns oft unverkennbar entgegentritt“¹⁾). Auch der Satz findet seine volle Bestätigung, dass die epithelialen Zellverbände „ihre Function der Oberflächen-Bedeckung erfüllen, indem sie auf Wachstumsreize sich vermehren und nach der Richtung des geringsten Widerstandes in ihrem Zusammenhange sich anordnen“¹⁾). Wir haben nun, um mit Hansemann²⁾ zu reden, keine Veranlassung, eine geheimnissvolle, den Zellen innwohnende, vererbte Kraft anzunehmen. Durch die Nahrungs-Aufnahme sammelt die Epithelzelle potentielle Energie in sich auf. Dieselbe wird bei der Zelltheilung in kinetische umgesetzt. Es ist begreiflich, dass diese treibende, lebendige Kraft sich in der Richtung des geringsten Widerstandes äussern muss. Bei der Localisation der in Betracht kommenden Mitosen muss dies sowohl in der Form der Apposition, als in der des Nachschubes vom Wundrande her in die Erscheinung treten, wobei ein gewisser ständiger Wechsel vorzuherrschen scheint. Die Aufgabe der Zelltheilungen im vorwachsenden Zapfen ist nicht nur die, denselben nach der Wunde hin weiter auszudehnen, sie haben auch für die Verbreiterung desselben nach der Oberfläche

¹⁾ O. Israel, Zur Pathologie der krankhaften Geschwülste. Säcularartikel, Berl. klin. Wochenschrift 1900 No. 28, 29, 30. S. 15, 16.

²⁾ Festschrift.

hin zu sorgen. Nach beiden Richtungen hin finden sie freies Feld.

Ueber die Art der Verbindung, welche die Epithelien mit den freiliegenden Bindegewebsfasern und Körperchen beim Vorwachsen eingehen, konnte wenig Aufklärendes beobachtet werden. Eine Basalmembran wird zunächst nicht wiedergebildet. Die indirekten Zelltheilungen im vorwachsenden Epithel sowohl, als in der fertig geschlossenen Epithelnarbe halten sich streng in unmittelbarer Nähe des Bindegewebes. In manchen Fällen, bei geringfügiger Ausdehnung der Lücke, findet sich noch, bald nach Auffüllung derselben mit Epithelien, eine Andeutung des eigenthümlichen Wechselverhältnisses zwischen den Mitosen der verschiedenen Districte. Sie sind am ehemaligen Wundrande noch immer häufig, und meist in denjenigen senkrechten Schnitten zahlreicher, in denen sie in der Narbe selbst spärlicher zu sehen sind. Die Stelle, an welcher sich ursprünglich der Wundrand befand, ist immer noch deutlich zu erkennen an einer plötzlichen, seichten Einbiegung des Epithels und an dem Aufhören der Basalmembran. Gleichwie das Epithel stets mehrschichtig nach der Wunde vorwächst, besteht auch die Bedeckung derselben, sobald sie vollendet ist, von vorne herein aus mehreren Zelllagen, von denen die überwiegende Mehrzahl, vielleicht bis auf zwei bis drei Grundschichten, nach der Oberfläche hin in flache Deckzellen umgewandelt ist (Fig. 10). Es ist zu einem ausgiebigen Ersatz und Nachschub noch nicht die nötige Musse vorhanden gewesen. Erst allmählich bildet sich eine breitere Zwischenschicht aus. Im Allgemeinen giebt die Gestalt des neugebildeten Epithels die Form der Verletzung wieder. Dies mag wesentlich auf Rechnung der Kleinheit der Defecte gesetzt werden, welche allein hier in Betracht kommen. Die epitheliale Proliferation ist der bindegewebigen Neubildung an Schnelligkeit bedeutend überlegen. Betrachten wir Defecte nach etwa 14 Tagen, so sind die Narben von diesen ursprünglichen Formen ganz verschieden. Es hat nunmehr auch eine Wucherung des Bindegewebes stattgefunden, und man kann nach den hiernach entstehenden Bildungen füglich von einem Kampf der beiden proliferirenden Zellarten sprechen. Papillen, die natürlich zu Anfang stets fehlen, sind jetzt zum Theil wieder entstanden, meist jedoch

völlig unregelmässig und missgestaltet. Es kann vorkommen, dass sich wurzelartige Flechtwerke des Epithels im Bindegewebe ausbilden, wie sie nach der Transplantation Thiersch'scher Läppchen beschrieben wurden. Branca giebt eine Reihe systematischer Umrisszeichnungen solcher Vorkommnisse bei der Ueberhäutung von Unterschenkel-Geschwürs-Granulationen.

Die einen eben gebildeten Epithelüberzug zunächst noch bedeckende (Fig. 10), aus eingetrockneten Wundsecreten bestehende Kruste wird nach kurzer Zeit abgehoben. Dies hat nichts Bedeutungsvolles. Wichtige Rückschlüsse lässt hingegen eine andere Erscheinung zu, welche stets im Anschluss an die Verheilung eines Substanz-Verlustes der Oberhaut zu Tage tritt und die einem jeden wohlbekannt ist, der einmal den Vorgang mit blossem Auge an seiner Hand beobachtet hat. An der Umrandung der frisch gebildeten Epithelnarbe findet eine Ab-

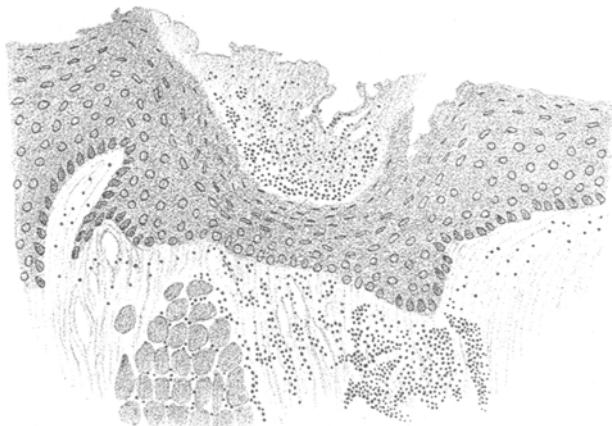


Fig. 10.
Epithelnarbe an der Unterlippe des Kaninchens etwa 76 Stunden nach Herstellung des Defectes.

Ursprüngliche Wundränder deutlich erkennbar an dem plötzlichen Uebergang in die unregelmässige Verbindung von Epithel und Bindegewebe in der Narbe. Spärliche Lagen rundlicher Grundzellen in derselben, um so zahlreichere stark abgeflachte Schichten darüber ohne vermittelnde Zwischenlagen. Starke Rundzellen-Anhäufung im Bindegewebe unterhalb der Narbe. Kruste aus Exsudatmassen und zu Grunde gegangenem Epithel der früheren Wundrand-Ecken noch nicht abgestossen.

schilferung statt. Je nach der Dicke der betroffenen Oberhaut erfolgt dieselbe in breiteren oder schmäleren Plättchen. Sie beginnt an der Stelle des ehemaligen Wundrandes. Und hier sind es die geschädigten höheren Schichten oder auch die bei heftigerer Benachtheiligung im Ganzen aufgefaserter Epithelzellen-Lagen des Wundrandes, welche sich an der Bildung jener Plättchen betheiligen. Daraus aber, wie weit sich die Abschilferungen von hier aus nach dem Gesunden hin erstrecken, dürfte wohl mit annähernder Genauigkeit die Ausdehnung des Bezirkes erschlossen werden, in dem vermehrte Zell-Neubildungen stattgefunden haben, welche zugleich ein schnelleres Vorrücken der darüber vorhandenen Zellen nach der Oberfläche hin und somit eine beschleunigte Umwandlung derselben durch Nahrungs-Verminderung und äussere Einflüsse im Gefolge hatten. Dies ist noch auffälliger bei einfachen Schnittwunden. Hier erfolgt auch nicht lediglich eine Wieder-Aneinanderfügung der beiden Wundränder (Fig. 11). Nur die untersten Zelllagen zeigen die Fähigkeit, eine lockere Verbindung mit einander einzugehen. Die oberen sind zwar zum Theil mit einander verklebt, doch theilweise wieder auseinandergesetzt worden, so dass im senkrechten Schnitt die widerstandsfähigsten wie schmale Brücken über tiefen Klüften erscheinen. Nicht einmal hier findet eine völlige Schliessung der Wunde durch eine Verschiebung der anstossenden Epithelien statt. Es sind Zell-Neubildungen erforderlich. Und diese verrathen sich nach etwa 40 Stunden in Form

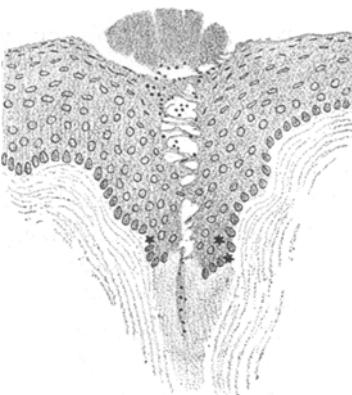


Fig. 11.

Schnittwunde im Epithel der Unterlippe des Kaninchens nach 40 Std. In den untersten Epithelzellschichten Verklebungen scheinbar lebensfähiger Elemente, darüber unregelmässige, strangförmige Zerbildungen. Zugrundegehen des Epithels der Wundrand-Ecken. Bedeckende Exsudatkruste. In unmittelbarer Nachbarschaft des Schnittes zwei Mitosen in der untersten und eine in der zweiten Zellschicht.

von Mitosen, die unmittelbar neben dem Schnitte auftreten. In dem in Fig. 11 wiedergegebenen senkrechten Präparaten-Schnitte sind auf der einen Seite zwei, auf der anderen eine Mitose zu sehen, welche mit einer Ausnahme in der Grundschicht liegen. Hier auch findet offenbar ein Ueberfluss von Zell-production in der nächsten Umgebung statt, der zu einer Abschilferung führt, an der nicht nur die Zellpartien betheiligt sind, welche ohnmächtig waren, miteinander von Neuem in Verbindung zu treten, sondern auch ein noch etwas weiter ausgreifender Bezirk in der Runde.

Wir kommen endlich zu folgenden Schluss-sätzen:

Es liegt im Wesen der durch eine Continuitäts-Unterbrechung im Oberflächen-Epithel geschaffenen Verhältnisse, dass ein grösserer oder geringerer Theil des Randepithels zu Grunde geht.

An der Grenze, bis zu welcher dies geschieht, entstehen durch indirekte Kerntheilungen der untersten Zellschichten die ersten neuen Epithelzellen zur Deckung des Substanzverlustes.

Durch gleichartige Neubildungen in der unmittelbaren Nachbarschaft unterstützt, bilden sie einen mehrschichtigen Saum, der durch erneute Vermehrung der Zellen, die ihn zusammensetzen, und durch steten Nachschub von Zelltheilungen am ehemaligen Wundrande nach dem Wundzentrum hin vorwächst.

Die bei dieser Wachstums-Verschiebung in der Richtung des geringsten Widerstandes wirkende Kraft ist die kinetische Energie der indirekten Zelltheilung.

Durch dieselbe werden Epithelien im Ueberschuss gebildet, so dass selbst tiefere Defekte in kürzester Zeit ohne Verschmälerung des Rand-Epithels ausgefüllt werden.

Das Keimlager im vorwachsenden Saum und in der epithelialen Narbe ist ausschliesslich in der Grundschicht zu suchen. Die Keimschicht der in Regeneration befindlichen Epithelwundräder ist bis zur zweiten, ausnahmsweise bis zur dritten Zelllage verbreitert.

Am Schlusse dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Oskar Israel für die gütige Anregung und meinem Chef, Herrn Geheimrath Professor Rudolf Virchow, für das derselben entgegengebrachte Interesse meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.